ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG † O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. KUFFNER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
DEC 3 '58

89. BAND, 4.—5. HEFT
MIT 33 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 24. OKTOBER 1958)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1958

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band **85** (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCh, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Kuffner*, Wien IX, Währinger Straße 38 (Tel. 32 26 25) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 96 14 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

89. Band / 4—5. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Berbalk, H. Ein einfaches Gerät zur R_F-Bestimmung 548

Kahovec, L. und **H. Werner,** Kleinwinkel-Röntgenanalyse mit Zählrohren in Antikoinzidenzschaltung 577

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Die Schmelzpunkte der Alkalihalogenide als Funktion der Ionenradien

Von

A. Kutzelnigg*, Erlangen

Mit 10 Abbildungen

(Eingegangen am 28. April 1958)

Die Schmelzpunkte der Alkalihalogenide sind bei gleichem Kation lineare Funktionen des Anionenradius und bei gleichem Anion für die Halogenide von K, Rb und Cs auch lineare Funktionen des Kationenradius. Als Funktion des reziproken Radiusquotienten $\frac{r_A}{r_K}$ ergeben sich Gerade, die, mit Ausnahme der Lithiumhalogenide, durch folgende Beziehung verknüpft sind: Die Ordinatenabschnitte und die Steigungen sind lineare Funktionen des Kationenradius. Diese Beziehung erlaubt die Berechnung der Schmelzpunkte der Halogenide (einschließlich der Astatide) des Na, K, Rb und Cs. Die Schmelzpunkte der Fr-Halogenide lassen sich auf Grund der Kation-Beziehung errechnen. Trägt man die Schmelzpunkte einer Halogenidreihe als Abszisse und darüber die Schmelzpunkte einer anderen Halogenidreihe als Ordinate auf, so liegen diese auf einer Geraden.

Literaturübersicht

Fajans[1] hat als erster auf die in Abb. 1 dargestellte Abhängigkeit der Alkalihalogenid-Schmelzpunkte vom Anion hingewiesen. Wenn auf der Abszisse die Anionen F, Cl, Br, J in gleichen Abständen aufgetragen werden und auf der Ordinate die Schmelzpunkte, so ergeben sich mehr oder weniger geknickte Linienzüge, wenn jeweils die einem bestimmten Alkalimetall entsprechenden Punkte verbunden werden. Sie fallen vom Fluorid zum

* Nürnberg, Katzwanger Str. 150.

[1] *K. Fajans*, Z. Krystallogr. **61** (1924) 23.

Jodid ab. Während die Schmelzpunkte in der Reihenfolge Na, K, Rb, Cs abnehmen, wobei nur das NaJ eine Ausnahme bildet, liegen diejenigen des LiCl, LiBr und LiJ weit unter denen der entsprechenden Cs-Halogenide, und der des LiF unter dem des KF.

Pauling[2] konnte die erwartete Reihenfolge der Schmelzpunkts-Linienzüge: Li-Na-K-Rb-Cs dadurch herstellen, daß er auf Grund von Berechnungen, denen er den sogenannten Radien-Verhältnis-Effekt zugrunde legte, über die Gitterenergie die Schmelzpunkte korrigierte. (Abb. 2).

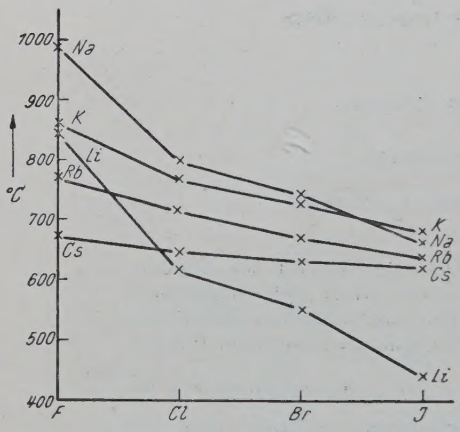


Abb. 1. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide und Anion

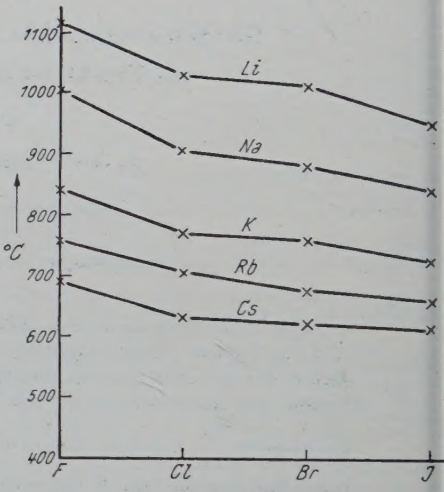


Abb. 2. Fiktive Schmelzpunkte nach Pauling und Anion

Die Korrekturen sind z. T. recht erheblich (beim LiJ 504°!).

Henglein[3] hatte, noch vor *Fajans*, Schmelz- und Siedepunkte von Alkalihalogeniden auf Grund einer Linearbeziehung zu dem Atomvolumen der Halogene berechnet. Für die Schmelzpunkte von KCl, KBr und KJ und die Siedepunkte von NaCl, NaBr und NaJ erhielt er Werte, die mit den experimentellen gut übereinstimmten, jedoch fügten sich die Fluoride nicht ein.

Einführung der Ionenradien als Bestimmungsgröße

Trägt man nicht die Halogene gleichabständig auf, sondern führt an Stelle dessen die Anionenradien ein[4], so strecken sich die geknickten

[2] *L. Pauling*, The Nature of Chemical Bond, 1950; J. Amer. chem. Soc. **50**, 1040 (1928); Z. Krystallogr. **67**, 394 (1928).

[3] *F. A. Henglein*, Z. anorg. Chem. **118**, 165 (1921).

[4] Radien nach *Goldschmidt*.

Linienzüge zu Geraden[5] (Abb. 3). Wählt man andererseits den Kationenradius und verbindet die Schmelzpunkte der Fluoride, Chloride, Bromide und Jodide der verschiedenen Alkalimetalle, so erhält man von K über Rb nach Cs abfallende und vom Li zum Na ansteigende Geradenstücke (Abb. 4).

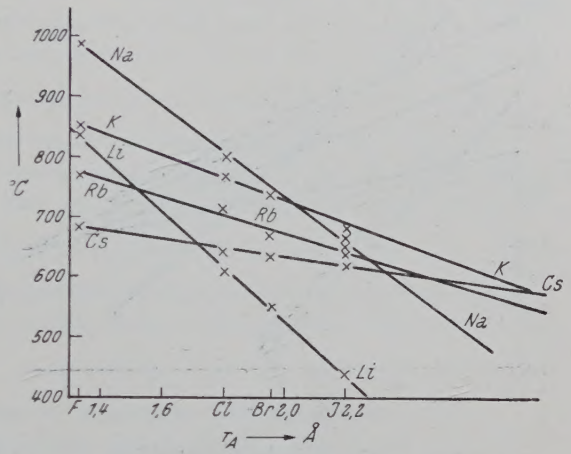


Abb. 3. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide und Radius des Anions

Die Gitterkonstante der kubisch flächenzentrierten Alkalihalogenide stellt die doppelte Summe des Anionen- und Kationenradius dar. Da für jede Gerade der Abb. 5 der Kationenradius der gleiche ist, erhält man auch für die Beziehung zwischen den Gitterkonstanten und den Schmelzpunkten Gerade. Wie ein Vergleich von Abb. 3 und 5 zeigt, ist die Lage der verschiedenen Geraden zueinander offenbar die gleiche.

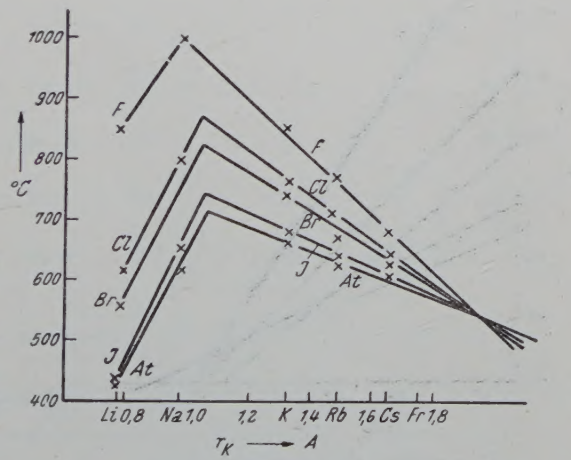


Abb. 4. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide und Radius des Kations

Hinsichtlich der Cs-Halogenide ist folgendes zu bemerken: CsF hat das Steinsalzgitter. Die Gitterkonstanten der bei Raumtemperatur kubisch raumzentrierten Salze CsCl, CsBr, CsJ sind mit denjenigen der flächenzentrierten übrigen Halogenide nicht direkt vergleichbar. Von CsCl ist eine Hochtemperaturmodifikation (oberhalb 445°) bekannt, deren Gitterkonstante a = 7,08[6]

[5] Zu den Schmelzpunktwerten vgl. Tabelle 1 und 2.
[6] *W. Hückel*, Anorganische Strukturchemie, Stuttgart 1948.

in Abb. 5 eingesetzt wurde. Dies dürfte berechtigt sein, da für die Schmelzpunktsbeziehung der Zustand der festen Salze dicht unter dem Schmelzpunkt in Frage kommt.

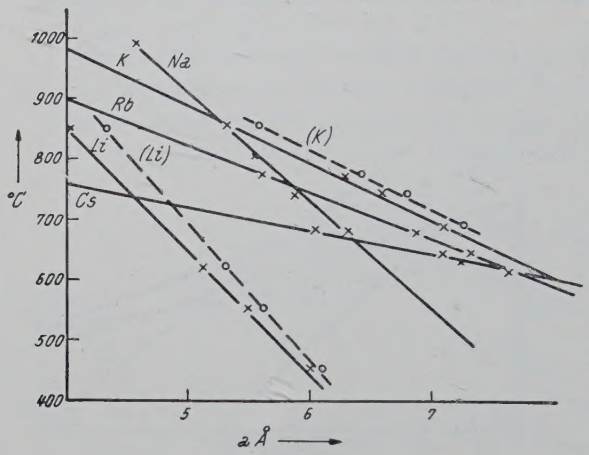


Abb. 5. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide und Gitterkonstante

Von CsBr und CsJ sind Hochtemperaturmodifikationen nicht bekannt, jedoch Aufdampfschichten mit NaCl-Struktur[7] (CsBr: $a = 7{,}23$, CsJ: $a = 7{,}66$). Setzt man diese Werte ein, so liegen die Schmelzpunkte sämtlicher Cs-Halogenide auf einer Geraden.

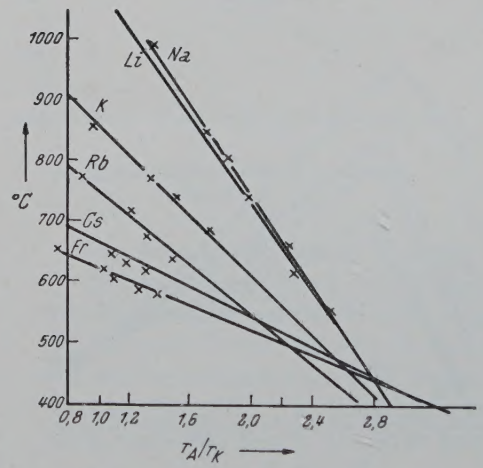


Abb. 6. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide in Abhängigkeit vom Quotienten $Q = \frac{r_A}{r_K}$

Streng genommen müßte auch die Temperaturabhängigkeit der Gitterkonstanten der Salze mit Steinsalzgitter berücksichtigt werden. Die Ausdehnungskoeffizienten der Alkalihalogenide[8] sind jedoch nicht sämtlich bekannt, vor allem auch nicht in ihrer Temperaturabhängigkeit. Ein für die Li- und K-Halogenide angestellter Überschlag zeigt aber, daß die Gitterkonstanten sich bis zum Schmelzpunkt nur um wenige Prozent ändern, so daß auch die Schmelzpunktsgeraden ihre Lage wenig ändern [die Geraden für die Li- und K-Halogenide beim Schmelzpunkt sind in Abb. 5 gestrichelt eingetragen (Li), (K)].

---

[7] *L. G. Schulz*, Acta Crystallogr. **4**, 487 (1951).
[8] *D'Ans-Lax*, Taschenb. Chemiker Physiker, S. 749.

Der „Radienquotient", d. h., der Kationenradius geteilt durch den Anionenradius wird bekanntlich bei der Erörterung von Kristallbaufragen mit Erfolg herangezogen[9], allerdings hauptsächlich bei Verbindungen vom Typus AB_2, während er bei den Alkalihalogeniden weniger ergiebig ist. Da im Falle der Schmelzpunktsbeziehungen der Radius des Anions, wie aus der Gegenüberstellung von Abb. 4 und 5 hervorgeht, ein klareres Bild ergibt, wurde der reziproke Radienquotient $\frac{r_A}{r_K}$ als Abszisse eingeführt. Wie Abb. 6 zeigt, werden bei dieser Darstellungsart die Unregelmäßigkeiten der Abb. 3 und 4 weitgehend ausgeglichen und man erhält einen guten Gesamtüberblick über die Beziehungen zwischen den Halogenid-Schmelzpunkten. Der Quotient $\frac{r_A}{r_K}$ bewährt sich vor allem auch bei der Darstellung der Schmelzpunktsbeziehungen zwischen anderen Salzen und soll daher bei den weiteren Mitteilungen dieser Reihe vorzugsweise angewendet werden.

Gleichungen der Schmelzpunktsgeraden und Beziehungen dieser untereinander

Die Gleichungen der Schmelzpunktsgeraden der Abb. 6 lauten wie folgt:

$$\text{Li}: \vartheta_F = -366 \frac{r_A}{r_K} + 1470 \qquad (1)$$

$$\text{Na}: \vartheta_F = -385 \frac{r_A}{r_K} + 1512 \qquad (2)$$

$$\text{K}: \vartheta_F = -269 \frac{r_A}{r_K} + 1130 \qquad (3)$$

$$\text{Rb}: \vartheta_F = -225 \frac{r_A}{r_K} + 975 \qquad (4)$$

$$\text{Cs}: \vartheta_F = -125 \frac{r_A}{r_K} + 785 \qquad (5)$$

Tabelle 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Salz	Lit. Wert Schmp. °C	Ber. Schmp. °C	Δ°C Spalte 2 Spalte 3	Δ % des Abs. Schmp.	Extreme Lit.-Werte	Anzahl Werte	Δ (Spalte 2/6)	
							+	—
LiF	850	848	— 2	— 0,2	840...870	8	20	10
LiCl	614	620	— 6	— 0,7	598...620	16	6	16
LiBr	551	546	+ 5	+ 0,6	546...552	6	1	5
LiJ	446	437	— 9	— 1,3	440...453	5	7	6
CsF	680	684	+ 4	+ 0,42	680...710	3	30	0
CsCl	646	647,6	+ 1,6	+ 0,17	629...647	11	1	17
CsBr	636	636,4	+ 0,4	+ 0,04	627...636	3	0	9
CsJ	621	618,8	— 2,2	— 0,25	620...621	4	0	1

[9] *D'Ans-Lax*, l. c.[8], S. 571.

In Tabelle 1 sind die aus Gleichung (1) und (5) berechneten Schmelzpunkte (3. Spalte) der Lithium- und Cäsiumhalogenide den Literaturwerten [Li[8], Cs[10] (2. Spalte)] gegenübergestellt. In der 4. Spalte ist die Differenz in ° C und in der 5. Spalte in % der absoluten Schmelztemperatur verzeichnet. Die 6. Spalte enthält die jeweils für den Schmelzpunkt in der Literatur angegebenen niedersten und höchsten Schmelzpunkte[11, 12]. Die 7. Spalte zeigt an, wieviel verschiedene Angaben vorliegen, aus der 8. und 9. Spalte ist zu ersehen, um wieviel die Extremwerte von den Werten der 2. Spalte abweichen.

Der Mittelwert der prozentischen Abweichung beträgt für Li $-0{,}4\%$ und für Cs $+0{,}1\%$. Die Abweichungen der Literaturextremwerte von den Auswahlwerten der Spalte 2 dagegen betragen im Mittel für Li $\pm 0{,}9\%$ und für Cs $\pm 0{,}8\%$ abs., sind also beträchtlich größer. Die Schmelzpunktsgeraden der Abb. 6 stehen untereinander in Beziehung, wenn von der Geraden für die Li-Halogenide abgesehen wird. Wie Abb. 7 zeigt, sind sowohl die Steigungen (a) als auch die Ordinatenabschnitte (b) lineare Funktionen des Kationenradius. Für Na, K und Rb ist diese Beziehung recht genau erfüllt, für Cs weniger gut. Die Gleichungen für a) und b) lauten wie folgt:

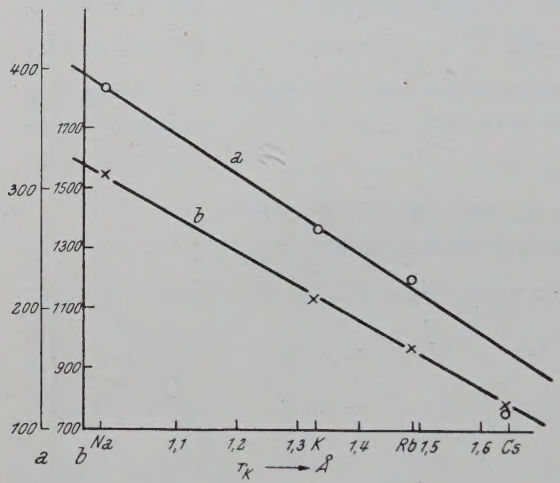


Abb. 7. *a* und *b* der Geraden der Abb. 6 als Funktionen von r_K

$$a = -405\ r_K + 1500 \tag{6}$$

$$b = -1087\ r_K + 2570 \tag{7}$$

Setzt man in der Gleichung der Schmelzpunktsgeraden:

$$\vartheta = -a\frac{r_A}{r_K} + b \tag{8}$$

diese Werte ein, so erhält man:

$$\vartheta = 2590 - 1091\ r_K - (710 - 366\ r_K)\frac{r_A}{r_K} \tag{9}$$

---

[10] Handbook Chem. and Physics, 37. Aufl., 1955/56.

[11] *Gmelins* Handbuch der Anorganischen Chemie, 8. Aufl., Na, K, Rb, Cs.

[12] *G. T. Seaborg, J. J. Katz*, The Actinide Elements (1954), S. 775. *Landolt-Börnstein-Roth*, Zahlenwerte und Funktionen, 6. Aufl., Band II/3 (1956).

Gleichung (9) ermöglicht die Berechnung der Schmelzpunkte sämtlicher Alkalihalogenide, mit Ausnahme der Li-Halogenide aus den Ionenradien.

In Tabelle 2 sind die nach Gleichung (9) berechneten und die Literaturwerte zusammengestellt. Die Bedeutung der einzelnen Spalten ist die gleiche, wie in Tabelle 1. Die Schmelzpunkte der 2. Spalte sind für Na und K aus *d'Ans-Lax*[8], für Rb und Cs aus dem Handbook of Chemistry and Physics[10] entnommen.

Tabelle 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Salz	Lit. Wert des Schmp. °C	Ber. Schmp. °C	Δ, °C (Sp 2 Sp 3)	Δ, % des abs. Schmp.	Extreme Lit. Werte °C	Anzahl Werte	Δ (Sp 2/Sp 6) °C	
							+	—
NaF	992	1011	+ 19	+ 1,5	980...1040	12	+ 48	— 12
NaCl	800	817	+ 17	+ 1,6	790... 819	21	+ 19	— 10
NaBr	746	760	+ 14	+ 1,4	733... 776	15	+ 30	— 13
NaJ	661	666	+ 5	+ 0,5	603... 670	14	+ 9	— 58
KF	857	874	+ 17	+ 1,5	837... 857	7	0	— 20
KCl	770	780	+ 10	+ 1,0	762... 790	18	+ 20	— 8
KBr	742	750	+ 8	+ 0,8	728... 760	12	18	— 14
KJ	682	702	+ 20	+ 2,1	678... 723	10	+ 41	— 4
RbF	775	774	+ 1	— 0,1	753... 794	3	+ 19	— 22
RbCl	715	704	— 11	— 1,1	710... 730	10	+ 15	— 5
RbBr	682	680	— 2	— 0,2	670... 689	5	+ 7	— 12
RbJ	642	649	+ 7	+ 0,8	638... 642	4	0	— 4
CsF	680	646	— 34	— 3,6	680... 710	3	+ 30	0
CsCl	646	616	— 30	— 2,8	629... 647	11	+ 1	17
CsBr	636	602	— 34	— 3,8	627... 636	3	0	— 9
CsJ	621	581	— 40	— 4,5	620... 621	4	0	— 1

Für die 12 Halogenide des Na, K und Rb beträgt die mittlere Abweichung der berechneten von den Auswahlwerten, bezogen auf die abs. Temperatur, + 0,84%, die mittlere Abweichung der Extremwerte von den Auswahlwerten dagegen ± 1,7%. Man kann daher sagen, daß die Genauigkeit innerhalb der Grenzen des Versuchsfehlers der Schmelzpunktbestimmung liegt.

Die Werte für die Cs-Halogenide dagegen weichen im Mittel um — 3,8% ab. Da die Extremwerte nur um ± 0,9% von den Auswahlwerten abweichen, ist bei den Cs-Salzen mit Hilfe der Gleichung (9) nur eine angenäherte Berechnung möglich.

Legt man übrigens die nach *Pauling* korrigierten, fiktiven Schmelzpunkte zugrunde, so erhält man in Abhängigkeit vom Quotienten $\frac{r_A}{r_K}$ eine Schar von Geraden, die wieder durch den Kationenradius verknüpft sind. In diesem Falle gilt eine der Gleichung (9) entsprechende Beziehung auch für die Li-Salze.

Berechnung noch unbekannter Schmelzpunkte

Aus Gleichung (9) lassen sich die Schmelzpunkte der Alkali-astatide berechnen. Sie sind in Tabelle 3 zusammengestellt (der Radius der At-Ions beträgt 2,27 Å[12]).

Tabelle 3
Berechnete Schmelzpunkte der Alkali-Astatide in °C

	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr
At	440	622	670	632	613	580

Die Schmelzpunktsgerade für die Astatide ist in Abb. 4 eingetragen. Für die Francium-Halogenide wurden die Schmelzpunkte aus Abb. 4 graphisch extrapoliert. Der Radius des Fr-Ions beträgt 1,75 Å[12].

Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4
Schmelzpunkte der Francium-Halogenide in °C

	F	Cl	Br	J	At
Fr	645	620	605	585	580

Diskussion und Ausblick

Die in vorstehendem erörterte Linearbeziehung zwischen den Ionenradien und Schmelzpunkten der Alkalihalogenide stellt den quantitativen Ausdruck für eine bisher nur qualitativ bekannte gesetzmäßige Beziehung dar, nämlich die in der Richtung Fluorid-Jodid mit wachsendem Anionenradius bei festgehaltenem Kation fallenden Schmelzpunkte der Alkali-Halogenide[1, 13]. Darüber hinaus wurde nunmehr auch der Einfluß des Kations auf den Schmelzpunkt quantitativ erfaßt. Daß sich die Lithiumhalogenide nicht unmittelbar einfügen, sofern nicht die *Paulings*che Korrektur vorgenommen wird, kann wohl auf den verschiedenen Bau der Außenschale zurückgeführt werden, die bei Li nur 2, bei den übrigen Alkalimetallen 8 Elektronen enthält. Zwar hatte schon *Henglein*[3], wie eingangs erwähnt, Schmelzpunkte

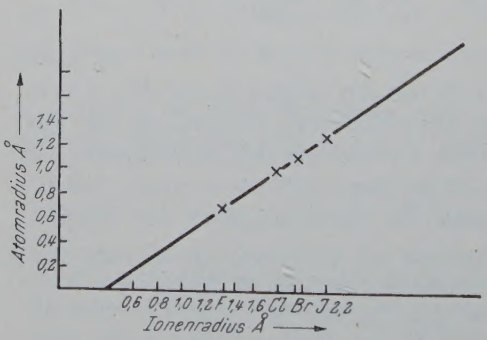


Abb. 8. Atom- und Ionenradius der Halogene

[13] *J. E. Hiller*, Grundriß der Kristallchemie, 1952, S. 91.

von Alkalihalogeniden berechnen können. Überlegt man, warum die Fluoride sich dabei nicht einfügten, so kommt man leicht zu der Erklärung, daß die Linearbeziehung eben für den Anionenradius und nicht für das Molvolumen gilt. *Henglein* hatte das Molvolumen der Halogene als Maß benutzt. Die Atomradien sind der 3. Wurzel aus dem Molvolumen proportional. Die Ionenradien der Halogene wieder sind mit den Atomradien durch eine lineare Beziehung verknüpft (Abb. 8). Trägt man die Molvolumina der Halogene über den Ionenradien auf (Abb. 9), so sieht man, daß man durch die Werte für Cl, Br und J eine Gerade legen könnte (durch Strichelung angedeutet), während dies für F nicht mehr gilt.

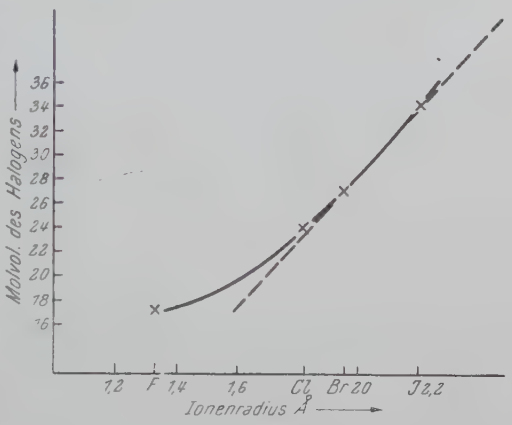


Abb. 9. Ionenradius und Molvolumen der Halogene

Aus der Linearbeziehung zwischen den Schmelzpunkten der Alkalihalogenide und den Anionenradien ergibt sich noch folgendes:

Trägt man statt der Radien die Schmelzpunkte einer Halogenidreihe, z. B. von LiF, LiCl, LiBr, LiJ als Abszissen auf und über diesen die Schmelzpunkte der entsprechenden Halogenide des Na, K, Rb, Cs, so liegen diese auf einer Geraden (Abb. 10). Man kann also auch ohne Benützung der Radien die Schmelzpunkte von Halogeniden berechnen, wenn von einer Reihe sämtliche und von der zweiten mindestens 2 Schmelzpunkte bekannt sind.

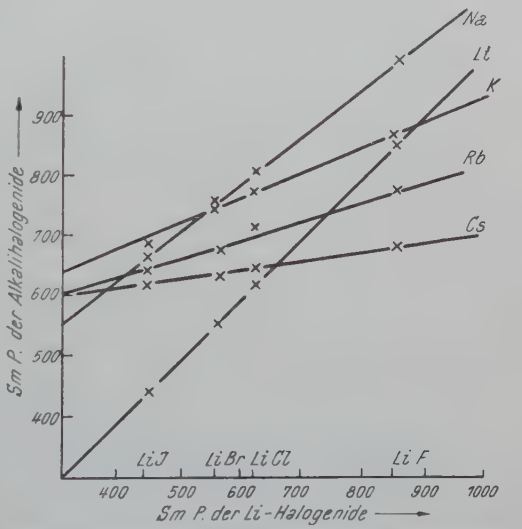


Abb. 10. Schmelzpunkte der Alkalihalogenide als Funktion der Schmelzpunkte der Lithiumhalogenide

Dies entspricht formal der Linearbeziehung zwischen den Molekularvolumina der Alkalihalogenide[6]. Es soll in einer späteren Abhandlung gezeigt werden, daß auch die Molvolumina lineare Funktionen der reziproken Radienquotienten sind. Das gleiche gilt auch für die Siedepunkte der Alkalihalogenide mit Ausnahme derjenigen des Cs, sowie für die Gitterenergie. Dies, sowie die Erweiterung der Schmelzpunktsbeziehungen auf andere polar gebaute Salze soll weiteren Veröffentlichungen vorbehalten bleiben.

Zur Kenntnis der Benzylumlagerung

3. Mitteilung

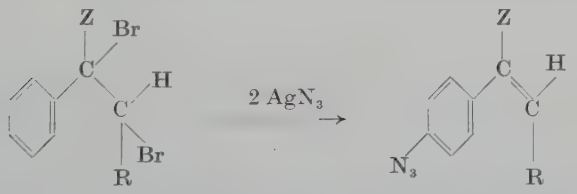
Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Der Gültigkeitsbereich der am 1,2-Dibromtetrahydronaphthoesäureester erstmalig beobachteten sog. „Benzylumlagerung“[1] wurde durch Übertragung des Silberazidumsatzes auf einige andere organische Substrate umrissen. Das Ergebnis der hier zu schildernden Versuche kann dahingehend formuliert werden, daß der neue Reaktionstyp mit guten Ausbeuten allgemein bei Dibrom-Styrolen auftreten kann, wenn diese durch eine Elektronen anziehende Gruppe (Z) in der α-Stellung substituiert sind.



Dagegen konnte keine Umlagerung bei ebenfalls mit aktiven Gruppen (Z) versehenen, substituierten Benzylbromiden festgestellt werden. Diese reagierten mit Silberazid im Sinne einer normalen Verdrängungsreaktion.

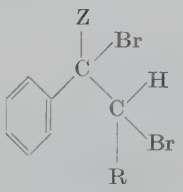
In den vorangehenden Mitteilungen[1] wurde über eine neue als „Benzylumlagerung“ bezeichnete Reaktion berichtet. Die dort beschriebenen Untersuchungen beschränken sich nur auf den Dibromtetrahydronaphthoesäureester, an welchem die Benzylumlagerung erstmalig beobachtet

[1] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 429, 444 (1958).

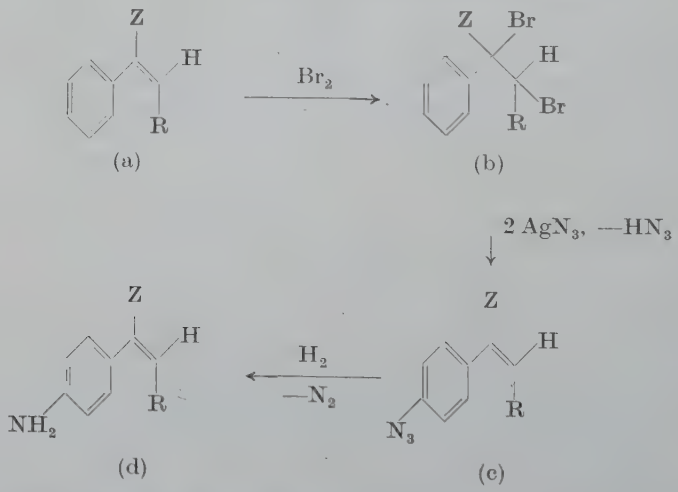
wurde. Das Ziel dieser Arbeit war nun, festzustellen, ob beim Silberazidumsatz mit anderen organischen Halogenverbindungen eine entsprechende Umlagerung beobachtet werden könne.

Als strukturelles Minimum des Substrates für diesen Reaktionstyp wurde zunächst ein in der α-Stellung durch eine Elektronen anziehende Gruppe (Z) substituiertes Dibrom-Styrol angesehen.

Es wurde gehofft, durch die experimentelle Festlegung des Ausmaßes der Umlagerung in Abhängigkeit von der Variation der Substituenten (Z) und (R) die früher formulierten theoretischen Vorstellungen überprüfen und gegebenenfalls vertiefen zu können.



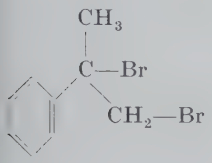
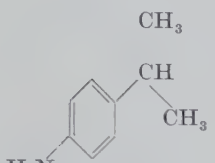
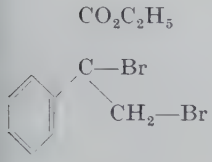
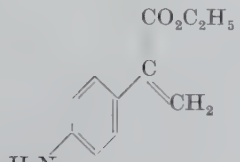
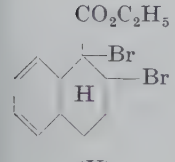
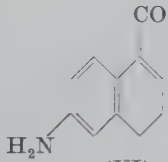
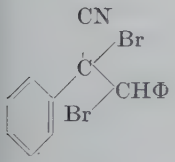
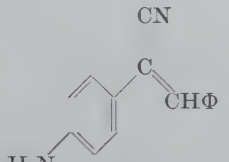
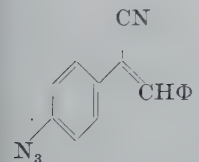
Nachstehend sei die allgemeine Reaktionsfolge gebracht, der die einzelnen Substrate unterworfen wurden und die im Falle des Dihydronaphthoesäureesters zum 6-Amino-dihydronaphthoesäureester führte:



(Gl. a)

Es wurden nur solche Verbindungen umgesetzt, die nach erwartetem Reaktionsablauf eine Identifizierung der erhaltenen aromatischen Amine mit bereits literaturbeschriebenen Vergleichspräparaten ermöglichten.

Die experimentellen Ergebnisse sind in folgender Übersicht zusammengefaßt:

Substrate	p-Aminoverbdg.	Ausb.	Anmerkg.	Vers.
 (I)	 (II)	1%	a	1
 (III)	 (IV)	42%	b	2,3
 (V)	 (VI)	76%	c	
 (VII)	 (VIII)	75%	d	6,7
 IX				

Anmerkungen

a) I wurde nach Staudinger[2] dargestellt. Die Identifizierung von II erfolgte nach katalyt. Reduktion zum p-Cumidin über dessen Benzoat[3] (Schmp. 162°). Unter den Reaktionsprodukten waren etwa 25% d. Th. an Basen mit aliphatischer Aminogruppe enthalten.

---

[2] *A. Klages*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **35**, 2640 (1902); *H. Staudinger*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **62**, 449 (1929).

[3] *F. Sachs* und *W. Weigert*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **40**, 4360 (1907).

b) Der nach *Schinz* und *Hinder*[4] dargestellte Atropasäureester (III) wurde analog dem Dihydronaphthoesäureester[1] bromiert. Die Identifizierung des noch nicht beschriebenen p-Aminoatropasäureesters (IV) (Schmp. des Chlorhydrats 142—145°) erfolgte durch Reduktion und Verseifung zur bekannten p-Aminohydratropasäure[5] (Vers. 4, 5).

c) Bezüglich Darstellung und Identifizierung siehe 1. Mitt. über Benzylumlagerung[1].

d) Aus dem Silberazidumsatz von (VII)[6] wurde in 75%iger Ausbeute die Azidoverbindung (IX) (Schmp. 119°) isoliert. Diese gab nach katalyt. Reduktion die bekannte[7] aromatische Base (VIII) (Schmp. 122°).

Bei der Reaktionsfolge vom α-Phenylzimtsäurenitril ausgehend gelang erstmalig die Isolierung der bei den vorher untersuchten Verbindungen nur in Mischung mit Nebenprodukten erhältlichen p-Azidostufe c (IX). Damit ist auch experimentell die angenommene Gleichung (a) in dem Punkt bewiesen, daß die Umlagerung auf der Stufe des Silberazidumsatzes (b—c) eintritt.

Die im nachfolgenden wiedergegebenen theoretischen Vorstellungen seien nur ein Versuch, den ungewöhnlichen Reaktionsverlauf, den gewisse substituierte Dibromstyrole mit Silberazid zeigen, unter Anlehnung an gebräuchliche Mechanismen zu erklären, um damit auch eine Grundlage für neue Arbeitshypothesen zu schaffen. Es wird jedoch von vornherein auf die ernsten Vorbehalte hingewiesen, die diesen Überlegungen mitgegeben seien, da über die Bedeutung, die speziell das Silberazid vielleicht schon für das Eintreten, sicher aber für die guten Ausbeuten der Benzylumlagerung besitzt (vgl. 2. Mitt.), noch keine Aussagen gemacht werden können. Es sei bemerkt, daß die Umlagerungsreaktion prinzipiell auch mit NaN_3, jedoch nur mit minimalem Umsatz erzielbar ist.

Da die neue, an Verbindungen von Benzylhalogenidstruktur beobachtete Umlagerung sehr an die Umlagerungen vergleichbarer Allylhalogenide erinnert, ist zunächst die Annahme berechtigt, daß auch bezüglich des Reaktionsmechanismus gewisse Parallelen gezogen werden können. Durch die Untersuchungen der englischen Schule um *Ingold* sowie durch die Arbeiten von *Young*, *Winstein* et al. scheint erwiesen, daß Allylumlagerungen nur dann eintreten, wenn ein S_N1-, S_Ni- oder S_N2'-Mechanismus formuliert werden kann[8]. Die Reaktionen von Halogeniden mit Silbersalzen stellen einen eigenen Reaktionstyp dar, die sog. „heterogene Silbersalzreaktion"[9]. Es wird angenommen, daß im Verlauf

[4] *H. Schinz* und *M. Hinder*, Helv. Chim. Acta **30**, 1349 (1947).

[5] *P. Trinius* und *F. Breusch*, Ann. Chem. **227**, 267 (1885).

[6] *R. Walther*, J. prakt. Chem. [2] **53**, 454 (1896); *H. Bauer* und *H. Moser*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **40**, 921 (1907).

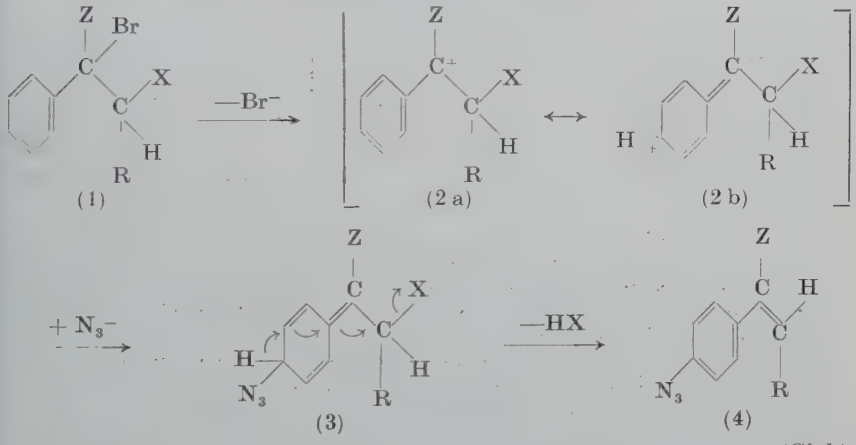
[7] *H. Kauffmann*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **50**, 1619, (1917).

[8] *R. H. Dewolfe* und *W. G. Young*, Chem. Rev. **56**, 762 (1956).

[9] *W. A. Cowdrey*, *E. D. Hughes*, *Ch. K. Ingold*, *S. Masterman* und *A. D. Scott*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1258.

der Reaktion als Zwischenzustand ein an der Kristalloberfläche des Silbersalzes adsorbiertes „unfreies Carbeniumion" gebildet wird, welches in genau derselben Weise weiterreagiert, als ob das Carbeniumion im Zuge einer homogenen S_N1-Reaktion entstanden wäre. Es werden daher die Reaktionsprodukte einer Silbersalzreaktion für gleich erachtet denjenigen, die sich bei einer homogenen S_N1-Reaktion bilden würden[10]. Es ist deshalb nicht ganz unberechtigt, wenn wir umgekehrt zum Versuch einer Erklärung der Benzylumlagerung die einfachen Symbole eines S_N1-Mechanismus über ein freies Carbeniumion wählen wollen, nicht ohne aber nochmals auf die oben gegebenen Vorbehalte zu verweisen.

Es kann also für die Benzylumlagerung eine Carbeniumionumlagerung nach Art der Allylumlagerung angenommen werden, wobei sich das Zwischenprodukt (3) durch eine Eliminierungsreaktion zum wieder aromatischen Azid (4) stabilisiert (Gl. b):



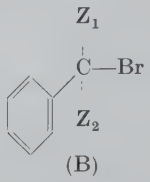
X = Br oder N_3 (Gl. b)

Was sagen nun die Ausbeuten an umgelagerten Reaktionsprodukten bei den verschieden substituierten Dibromstyrolderivaten über den Einfluß der Substituenten aus und welche neuen experimentellen Fragestellungen werden aufgeworfen?

Es kann angenommen werden, daß der Ausbeuteanstieg in der Reihe der Verbindungen mit den verschiedenen Substituentengruppen I (CH_3) 1%, III ($CO_2C_2H_5$) 42%, VII (CN) 75% signifikant ist. Der Anstieg liegt in der Reihe der Erhöhung der anzunehmenden elektronenanziehenden Wirkung der Substituenten.

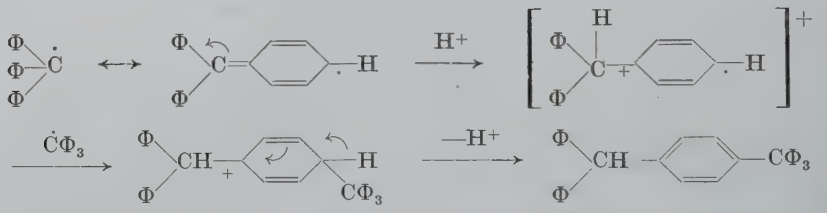
[10] *J. D. Roberts, W. G. Young* und *S. Winstein*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2166 (1942): „Since there are many indications that reactions of halides with silversalts proceed similarly to S_N1 reactions in that an unfree carbonium ion is produced as an intermediate, the products of reaction of silveracetate with the butenylchlorides were isolated and taken as an indication of what might be expected from the solvolytic mechanism".

Es sollte nun untersucht werden, wie sich durch geeignete Elektronen anziehende Gruppen substituierte Benzylhalogenide des Typs B (Z = eine Elektronen anziehende Gruppe) beim Umsatz mit AgN_3 verhalten. Der Um-



(B)

satz mit Silberazid wurde zuerst am Triphenylbrommethan ($Z_1 = Z_2 = \Phi$) untersucht. Obwohl Phenyl nur bedingt als Elektronen abziehender Substituent anzusehen ist, schien dieses Substrat besonders deswegen interessant, da die bereits von *Tschitschibabin*[11] beobachtete Isomerisierung des Hexaphenyläthans zum p-Benzhydryltetraphenylmethan auf einer vielleicht ähnlich erfolgenden Umlagerung des Triphenylmethylradikals beruht, wofür die Formulierung nach *F. Klages*[12] gebracht sei.



Die analog früheren Versuchen mit Triphenylbrommethan durchgeführte Reaktion (Vers. 8) führte jedoch glatt und in quantitativer Ausbeute zum Triphenylmethylazid, welches durch Reduktion zum aliphatischen Amin und Mischprobe identifiziert wurde.

Nach diesem negativen Ergebnis sollte als neues Benzylhalogenid ein solches mit stark Elektronen anziehenden Substituenten, wie der α-Bromphenylmalonester, untersucht werden.

Im Gegensatz zu den früher behandelten Styroldibromiden verlief der Silberazidumsatz beim Bromphenylmalonester nur schleppend. Trotz 20-stdg. Kochens in ätherischer Silberazidsuspension konnte nur ein Umsatz von 70 bis 80% erzielt werden. (Der mechanistisch verschiedene Austausch von Brom gegen die Azidogruppe mit Natriumazid in alkohol. Lösung ist nach 3-stdg. Rückflußkochen bereits quantitativ [Vers. 9].)

Die aus beiden Versuchen isolierten Reaktionsprodukte waren Öle und stabil gegenüber alkohol. Permanganatlösung. Zur Identifizierung wurden diese mit Acetylendicarbonsäuredimethylester behandelt (Vers. 10). Die erhaltenen kristallisierten Triazolderivate (X) erwiesen sich nach Analyse, Schmp. und Mischschmp. als identisch. Weiters wurde durch Reduktion des aus dem Silberazidumsatz gewonnenen Azides nur eine aliphatische Aminoverbindung erhalten (Beweis: nicht diazotierbar).

Zur Abrundung der Substratfrage wurde schließlich auch noch das α-Bromdiphenylacetonitril auf übliche Weise mit Silberazid behandelt. Doch auch

---

[11] *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4709 (1904).

[12] *F. Klages*, Lehrbuch Org. Chem. **2**, 221 (1954).

hier konnte nur das Produkt der normalen Substitution gefaßt werden, welches an anderer Stelle beschrieben werden wird.

Als Ergebnis ist somit festzuhalten, daß zum Eintritt der Benzylumlagerung die Strukturelemente eines, auch durch eine oder zwei elektronenanziehende Gruppen substituierten Benzylhalogenides noch nicht hinreichend sind. Verbindungen dieser Art reagieren ohne Umlagerung im Sinne einer Verdrängungsreaktion.

Die vergleichende Betrachtung der im Sinn einer Umlagerung reagierenden Styroldibromide zwingt somit zur Annahme, daß das zweite β-ständige Bromatom für die Umlagerung von Bedeutung ist. In welcher Hinsicht, sollen neue Versuche zeigen.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Dibrom-α-methylstyrol und Silberazid:* 8,5 g Dibrom-α-methylstyrol (I) wurden langsam in eine mechanisch gerührte, mittels einer Eis-Kochsalzmischung auf — 15° abgekühlte absol. äther. Silberazidsuspension[1] zutropfen gelassen. Nach 2-stdg. Rühren bei — 10° wurde die Kältemischung entfernt und weitere 3 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch filtriert (Auswaage an AgBr: 7,00 g = 62,5% d. Th.), und der Eindampfrückstand des Filtrates in Alkohol-Eisessig mit Pd/C als Katalysator im Autoklaven bei 100 atm. Wasserstoffdruck hydriert. Der in der üblichen Weise auf Basen (1,4 g) aufgearbeitete Eindampfrückstand der filtrierten Hydrierlösung lieferte nach Destillation 0,7 g an farblosem öligen Basengemisch, welches auch noch Halogen enthielt, in dem aber durch Diazotieren und Kuppeln des Diazoniumsalzes mit β-Naphthol auch das Vorhandensein aromatischer Basen nachgewiesen werden konnte. Diese wurden aus dem Gemisch durch fraktionierte Fällung der Chlorhydrate aus Alkohol/Äther mit äther. HCl angereichert. Die aus den mittleren Fraktionen mit der besten Kupplungsreaktion erhaltenen Basen wurden mit Benzoylchlorid in Pyridin acyliert. Durch wiederholte Kristallisation aus Alkohol konnten 15 mg Benzoat vom Schmp. 162° rein erhalten werden. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach der Literatur[13] dargestellten Benzoyl-p-cumidin lag bei 162°.

Vers. 2: *Dibrom-atropasäureäthylester (III):* Die Bromierung wurde analog der Bromierung des Dihydronaphthoesäureesters[1] durch Zutropfen einer Lösung von Brom in Schwefelkohlenstoff zur auf — 5° abgekühlten Lösung des Atropasäureesters in der dreifachen Menge Schwefelkohlenstoff vorgenommen. Der aus früheren Synthesestufen[4] noch etwas Phenylessigester enthaltende ölige Dibromatropasäureester wurde keiner Reinigungsoperation unterzogen, sondern roh nach schonender Befreiung vom CS_2 zum Silberazidumsatz eingesetzt. Der Gehalt an Dibromatropasäureester wurde nach quantitativer Abhydrolyse des Broms mit alkohol. Lauge durch Auswägen des erhaltenen Silberbromids bestimmt und lag bei 90%.

Vers. 3: *p-Amino-atropasäureäthylester (IV):* 7,5 g des obigen rohen Dibromatropasäureesters (0,02 Mol) wurden mit einer äther. Suspension von Silberazid (aus 7,5 g Silbernitrat, 0,022 Mol) 4 Stdn. bei Zimmertemp. ge-

[13] *A. Hantzsch*, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2589 (1921).

schüttelt und anschließend 3 Stdn. rückflußerhitzt. Die Silbersalze wurden nach Abfiltrieren mit verd. Salpetersäure zum Zerstören des überschüssigen Silberazides behandelt und das erhaltene Silberbromid zur Wägung gebracht: 6,1 g = 80% d. Th. Der Eindampfrückstand des stark nach HN_3 riechenden äther. Filtrates wurde in Alkohol mit Pd/C als Katalysator nach Zugabe von 3 g Kaliumacetat bei Normaldruck hydriert. Aus der filtrierten und auf Basen aufgearbeiteten aushydrierten Lösung wurden 2,2 g (= 58% d. Th.) Rohbase erhalten, welche durch Destillation (Sdp. 0,5 mm/120°) und anschließende Kristallisation des mit Äther-HCl gefällten Chlorhydrates aus Alkohol-Äther gereinigt wurde. 1,9 g farblose Nadeln vom Schmp. 142—145°. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{11}H_{14}ClNO_2$ (227,70). Ber. C 58,02, H 6,20. Gef. C 58,10, H 6,38.

Vers. 4.: *p-Amino-hydratropasäureäthylester-HCl durch Reduktion des Chlorhydrates aus Vers. 3:* 460 mg p-Aminoatropasäureäthylester-HCl wurden in 20 ml Alkohol zur aushydrierten alkohol. Pd/C-Katalysatorsuspension gegeben und in der geschlossenen Schüttelapparatur bei Normaldruck hydriert. Nach ½ Stde. waren 50 ml Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde abgebrochen und der Rückstand der filtrierten alkohol. Lösung aus Alkohol-Äther umkristallisiert. 0,4 g farblose Plättchen vom Schmp. 138—142°. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{11}H_{16}ClNO_2$ (229,71). Ber. C 57,51, H 7,02. Gef. C 57,30, H 6,97.

Vers. 5: *p-Aminohydratropasäure.* 200 mg Chlorhydrat des p-Aminohydratropasäureäthylesters (vom Vers. 4) wurden durch 5-stdg. Behandlung mit 5 ml konz. HCl am Wasserbad verseift. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit Natriumbicarbonatlösung pH = 5 eingestellt, die freie Säure ausgeäthert und der Rückstand des getrockneten Ätherextraktes aus Petroläther umkristallisiert. 80 mg fast farblose Kristalle, welche mit einem nach Literaturangaben[5] hergestellten in gleicher Höhe schmelzenden Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression gaben.

Vers. 6: *α-(p-Azido-phenyl)-zimtsäurenitril (IX):* 3,58 g Dibrom-α-phenylzimtsäurenitril[6] wurden in äther. Suspension mit frisch bereitetem Silberazid (aus 5 g Silbernitrat) zunächst 3 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt und schließlich noch 1 Stde. rückflußerhitzt. Die Reaktionsmischung wurde noch warm filtriert und der Filterkuchen mit warmem Äther gewaschen. Das gelb gefärbte Filtrat (Vol. ca. 300 ml) wurde bis auf 50 ml eingedampft und dann der Kristallisation bei — 20° überlassen. Der in gelben Plättchen vom Schmp. 119° kristallisierte Azidokörper (1,85 g, d. s. 75% d. Th.) wurde zur Analyse aus Äther umkristallisiert.

$C_{15}H_{10}N_4$ (246,26). Ber. N 22,75. Gef. N 22,77.

Ein gleich großer Ansatz wurde mit Zusatz von 0,01 g Hydrochinon zur äther. Silberazidsuspension durchgeführt. Es konnte kein Einfluß auf den Reaktionsverlauf beobachtet werden, da auch aus diesem Versuch 1,8 g des gleichen Azidokörpers isoliert wurden.

Vers. 7: *α-(p-Aminophenyl)-zimtsäurenitril (VIII):* 0,72 g der in Alkohol relativ schwer löslichen Azidoverbindung wurden in alkohol. Suspension mit Pd/C als Katalysator hydriert. Bald war sämtliches Ausgangsmaterial verschwunden, während gleichzeitig die Hydrierlösung eine starke grünliche Fluoreszenz annahm. Nach 2 Stdn. wurde abgebrochen, der Katalysator ab-

filtriert und das Aminonitril (VIII) durch Abdampfen der Hauptmenge des Alkohols zur Kristallisation gebracht. 0,55 g (d. s. 83% d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 122° wurden erhalten.

Der Schmp. des mit Essigsäureanhydrid in Benzol dargestellten, in farblosen Nadeln kristallisierten Acetylderivates lag bei 192°.

Beide Verbindungen zeigten bei einer Mischschmelzpunktsbestimmung mit den nach den Literaturangaben[7] dargestellten, in gleicher Höhe schmelzenden Vergleichspräparaten keine Depression.

Vers. 8: *Triphenylbrommethan und Silberazid:* 3,35 g Triphenylbrommethan wurden zu 150 ml absol. äther. Silberazidsuspension (aus 2,5 g Silbernitrat) gegeben. Beim Eintragen des Triphenylbrommethans trat vorübergehende Gelbfärbung auf, welche später wieder vollkommen verschwand. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt und aus dem Rückstand der von den Silbersalzen durch Filtration befreiten äther. Lösung wurde ein Teil durch Behandlung mit etwas konz. Schwefelsäure am Wasserbad in Triphenylcarbinol überführt (Identifizierung durch Mischschmelzpunktsbestimmung). Der Rest wurde in Alkohol mit Palladiumkohle als Katalysator in der Schüttelapparatur hydriert und das erhaltene Triphenylmethylamin aus verd. Alkohol kristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 101°, welche mit einem gleich hoch schmelzenden Vergleichspräparat[13] keine Depression gaben.

Vers. 9: *a) α-Azido-phenylmalonester aus Bromphenylmalonester mit Silberazid:* 10 g Bromphenylmalonester[14] wurden mit auf übliche Weise bereiteter äther. Silberazidsuspension aus 6 g Silbernitrat 20 Stdn. rückflußerhitzt. Durch quantitative Halogenbestimmung von in gewissen Zeitabständen entnommenen filtrierten Proben wurde das Fortschreiten des Umsatzes beobachtet. Dieser war nach 4 Stdn. erst zu 40% erfolgt, nach 8 Stdn. zu 58%, während nach 20-stdg. Kochen noch 22% Halogenverbindung im Reaktionsgemisch enthalten waren. Danach wurde abgebrochen und der Rückstand der filtrierten äther. Reaktionsmischung ohne Reinigung für weitere Umsätze verwendet (siehe Vers. 10, 11).

b) α-Azido-phenylmalonester aus Bromphenylmalonester mit Natriumazid: 7 g Natriumazid wurden in 50 ml Wasser gelöst, mit einer Lösung von 10 g Bromphenylmalonester in 150 ml Alkohol vermischt und 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt gewaschen und der nach dem Trocknen des Äthers gewonnene Eindampfrückstand für weitere Umsätze verwendet. Das schwach gelbe ölige Reaktionsprodukt enthielt kein Halogen und war ebenso wie der Rückstand aus 9 a gegen acetonische Permanganatlösung beständig.

Vers. 10: *1-α,α'-Dicarbäthoxybenzyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (X):* a) 3 g des Reaktionsgemisches aus 9 a wurde mit 1,4 g Acetylendicarbonsäuredimethylester[15] vermischt und allmählich am Wasserbad erhitzt, wobei durch ein empfindliches Thermometer die Temperatur im Reaktionsgefäß ständig kontrolliert wurde. Stieg diese über die ebenfalls gemessene Badtemperatur, dann wurde durch sofortige Kühlung der Umsatz kurzzeitig unterbrochen. Nach etwa ½ Stde. wurde zur Beendigung der Reaktion noch

[14] *M. O. Forster* und *R. Müller*, J. Chem. Soc. [London] **97**, 126—142 (1910).
[15] Org. Synth. **32**, 55.

weitere 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Aus der abgekühlten öligen Reaktionsmischung konnten durch Kristallisation aus 80-proz. wäßrigem Methanol 2,2 g einer bei 102—104° schmelzenden Kristallfraktion gewonnen werden, welche zur Analyse aus verd. Methanol umkristallisiert wurde.

$C_{19}H_{21}N_3O_8$ (419,38). Ber. N 10,02. Gef. N 10,01.

b) Dieselbe Operation wurde am Reaktionsprodukt aus 9 b vorgenommen. Die in etwas besserer Ausbeute erhaltenen Kristalle vom Schmp. 102—104° gaben mit der aus 10 a isolierten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

Vers. 11: α-*Aminophenylmalonester aus dem Azid der Silberazidreaktion:* 2 g des Azides aus Versuch 10 a wurden in 50 ml Alkohol in der Schüttelapparatur mit Pd/C als Katalysator hydriert. Wasserstoffaufnahme 55 ml, welche auf die Reduktion des noch enthaltenen Bromphenylmalonesters zum Phenylmalonester rückführbar ist. Die in der üblichen Weise isolierte ölige farblose Base wurde in salzsaurer Lösung diazotiert und die dabei ausfallenden nicht basischen Öle mit Äther extrahiert. Die geklärte wäßrige Lösung enthielt kein Diazoniumsalz, denn es konnte mit β-Naphthol in sodaalkalischer Lösung keine Farbstoffbildung beobachtet werden.

Über die Benzylumlagerung bei besetzter p-Stellung

4. Mitteilung über Benzylumlagerung

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

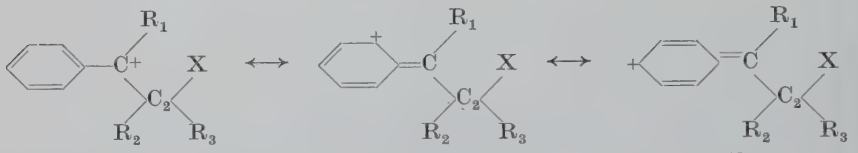
Es interessierte die Frage, ob beim Umsatz eines in der Benzylstellung durch elektronenanziehende Gruppen substituierten Dibromstyrols mit Silberazid auch dann eine Umlagerung eintritt, wenn die p-Stellung des Phenylkerns durch Substituenten besetzt ist.

Die Reaktion wurde am α-(p-Tolyl)-zimtsäurenitril (II) durchgeführt. Auch am Dibromid dieses Substrates erfolgte beim Austausch vom Br gegen die Azidogruppe Umlagerung (Reaktion III→IV). Es gelang hier erstmalig, das Produkt der nur unter Umlagerung erfolgenden Substitutionsreaktion, eine Diazidoverbindung (IV) zu isolieren. Für diese Verbindung ist wahrscheinlich eine chinolartige Struktur anzunehmen, wie sie früher in ähnlicher Weise für ein nicht gefaßtes Intermediärprodukt der Benzylumlagerung vorgeschlagen wurde. In der zweiten Phase der Umlagerung, der Eliminierung von HN_3, erfolgt Rückaromatisierung des Systems, welche besonders leicht mittels basisch wirkender Reaktionspartner eingeleitet werden kann. Bei der im äußeren Verlauf einer Dienon-Phenolumlagerung ähnelnden Sekundärreaktion kann in nahezu quantitativer Ausbeute eine Monoazidoverbindung (VI) isoliert werden. Katalytische Reduktion führt zum Amin (Vb), dessen Konstitution durch eine übersichtliche Zweitsynthese gestützt wird.

In den vorangehenden Mitteilungen[1] wurde über eine neue Umlagerung berichtet, welche bei Behandlung eines in der α-Stellung durch elektronenanziehende Gruppen substituierten Dibromstyrols mit Silberazid eintritt. Bei den dort untersuchten Verbindungen konnte nur eine Umlagerung in die p-Stellung beobachtet werden.

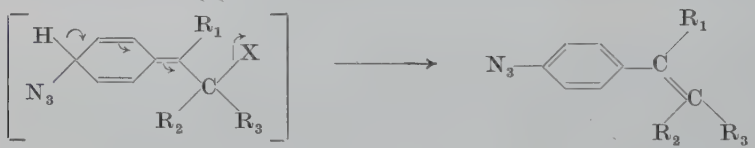
[1] 1., 2. und 3. Mitt.: *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 429, 444, 469 (1958).

Als Arbeitshypothese wurde angenommen, daß das durch Ablösen von Br^- aus der α-Stellung primär entstehende Benzylcarbeniumion (1) (wobei X = Br oder N_3, was noch unentschieden ist) analog dem Mechanismus einer Allylumlagerung mit dem Azidanion im Sinne der Resonanzform (3) weiterreagiert.



(1) (2) (3)

Die bei α-substituierten Dibromstyrolen mit freier p-Stellung nur als Zwischenzustand postulierte chinolartige Verbindung (4) aromatisiert sich sofort (vielleicht unter Mitwirkung des überschüssigen AgN_3) unter Austritt von H^+ und X^- zu einem p-Azidostyrol (5).

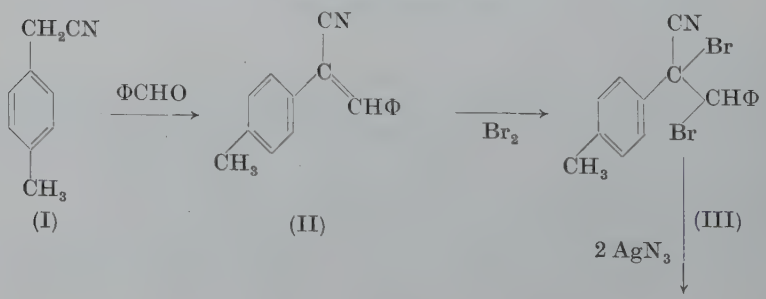


(4) (5)

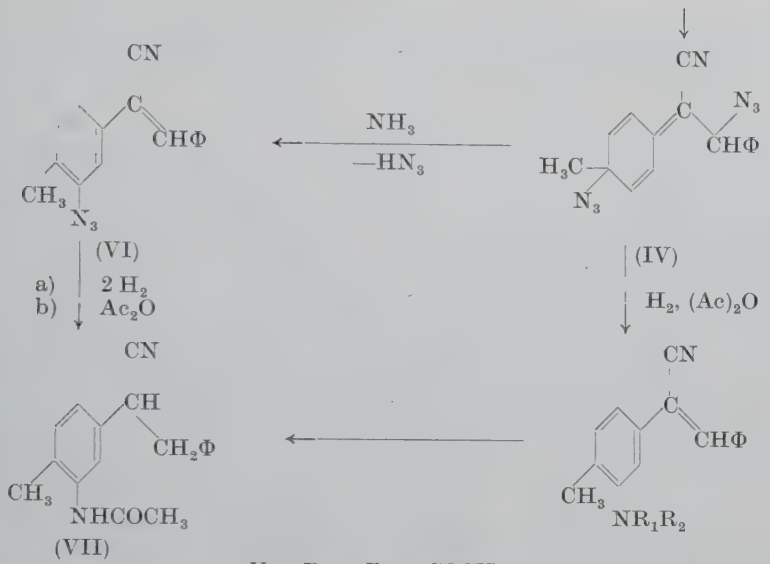
Ist die p-Stellung aber durch einen geeigneten Substituenten besetzt, dann ist eine Rückaromatisierung analog (4) → (5) unter den Reaktionsbedingungen unwahrscheinlich.

Es interessierte uns die Frage, ob beim Silberazidumsatz einer entsprechenden p-substituierten Verbindung überhaupt Umlagerung eintritt, und, falls eine solche erfolgt, welche der Resonanzformen (2) oder (3) sich dann reaktionsbestimmend auswirkt. Eine Reaktion nach (2) — also Umlagerung in die o-Stellung — schien zunächst am wahrscheinlichsten, da hier durch die Möglichkeit einer Rückaromatisierung eine günstige Energiebilanz der Reaktion resultieren sollte.

Formelübersicht



(I) (II) (III)



(VII)

V: $R_1 = R_2 = COCH_3$
Va: $R_1 = H$, $R_2 = COCH_3$
Vb: $R_1 = R_2 = H$

Zum Studium dieser Fragen schien das p-Methyl-α-cyan-β-phenyl-α, β-dibromstyrol [α-(p-Tolyl-)zimtsäurenitrildibromid] (III) gut geeignet, da, wie aus der vorangehenden Mitteilung ersichtlich, die α-Phenylzimtsäuren gute Ausbeuten an umgelagertem Produkt zu geben versprachen und zu hoffen war, daß kristallisierte und deshalb eindeutig identifizierbare Zwischenstufen isoliert werden könnten. Die Verbindung (III) scheint zwar noch nicht in der Literatur auf, konnte aber durch Kondensation von p-Methylbenzylcyanid (I) mit Benzaldehyd und anschließende Bromierung auf übersichtlichem Wege dargestellt werden (Vers. 1—3), wobei nur die Bromierung infolge der ungünstigen Gleichgewichtslage (vgl. H. Bauer[2]) experimentelle Vorsicht erforderte.

Die analog zu früheren Versuchen[1] durchgeführten Umsätze der Verbindung (III) ($C_{16}H_{13}Br_2N$) mit Silberazid (Vers. 4) ergaben in 40 bis 60-proz. Ausbeute ein kristallisiertes Reaktionsprodukt, welchem nach der Analyse die Bruttoformel $C_{16}H_{13}N_7$ zukommt. Es waren also beide Bromatome gegen Azidogruppen ausgetauscht worden.

Zum Zwecke der Strukturermittlung des Diazides wurde zunächst versucht, durch katalyt. Hydrierung zu reinen Aminoverbindungen zu gelangen, da an diesen leicht festgestellt werden kann, ob beim Silberazidumsatz Umlagerung eingetreten ist oder nicht (ob aliphatische oder aromatische Aminogruppen gebildet wurden).

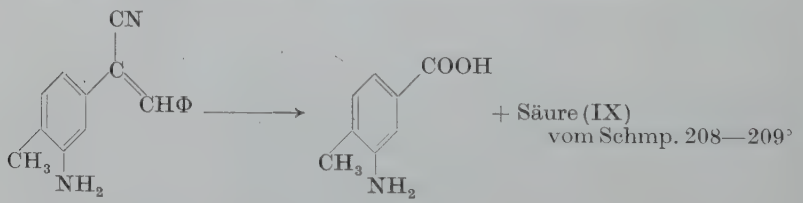
[2] *H. Bauer* und *H. Moser*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **40**, 921 (1907).

Ein Hydrierversuch des Diazides in Alkohol (Vers. 5) führte unter Aufnahme von fast 4 Mol Wasserstoff zu keinen basischen Verbindungen. Die Azidogruppen wurden anscheinend hydrogenolytisch als NH_3 abgespalten.

Dagegen konnte aus einer acylierenden katalyt. Hydrierung des Diazides (Vers. 6) in 43-proz. Ausbeute über ein N,N-Diacetat ein Acetat der Bruttoformel $C_{18}H_{16}N_2O$ (Va) gewonnen werden. Das nach Abhydrolyse des Acylrestes (Vers. 7) erhaltene Amin $C_{16}H_{14}N_2$ (Vb) zeigte aromatischen Charakter. Nach der Bruttoformel liegt ein in einem aromatischen Kern durch eine Aminogruppe substituiertes α-(p-Methylphenyl)-zimtsäurenitril (Vb) vor.

Zur Konstitutionsermittlung des Amines (Vb) wurde an der Acetylverbindung eine Permanganatoxydation vorgenommen (Vers. 8), aus welcher neben kleineren Bruchstücken Benzoesäure isoliert wurde, welche nur aus dem unsubstituierten Phenylkern der Zimtsäure stammen konnte.

Weiters wurden durch Behandlung mit methanol. Kalilauge (Vers. 9), bei welcher unter anderem auch Benzaldehyd auftrat, in geringer Menge zwei Aminosäuren (VIII) und (IX) erhalten, welche sich durch saure Behandlung nicht zu einem Indolderivat cyclisieren ließen. Es liegt also bei keiner der beiden eine o-Amino-phenylessigsäurestruktur vor. Von der o-Amino-p-tolylsäure (Schmp. 177°) unterscheiden sie sich durch den Schmp. (162—163° bzw. 208—209°), während die m-Amino-p-tolylsäure in Höhe der ersteren (VIII) schmilzt (162°). Die m-Amino-p-methylphenylessigsäure ist bisher nicht beschrieben worden. Die Abbaureaktionen sind in folgendem Formelschema wiedergegeben:



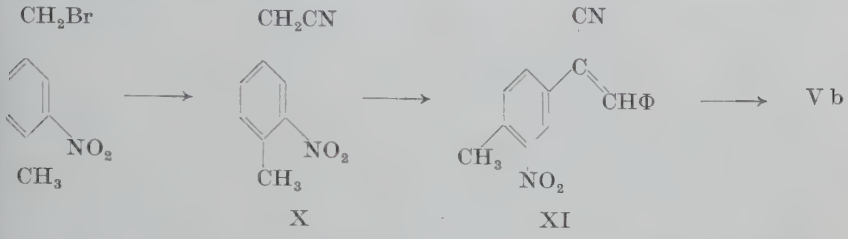
$C_{16}H_{14}N_2$ (Vb) (VIII)

Diese lassen den vorläufigen Schluß zu, daß dem Amin (Vb) die Struktur eines α-(m-Amino-p-methylphenyl)-zimtsäurenitrils zugeordnet werden könne. Diese Annahme konnte durch folgende übersichtliche Zweitsynthese des Amins (Vb), welche vom o-Nitro-p-brommethyltoluol[3] über X und XI zu dem gleichen Produkt führte, bestätigt werden (Vers. 10—12).

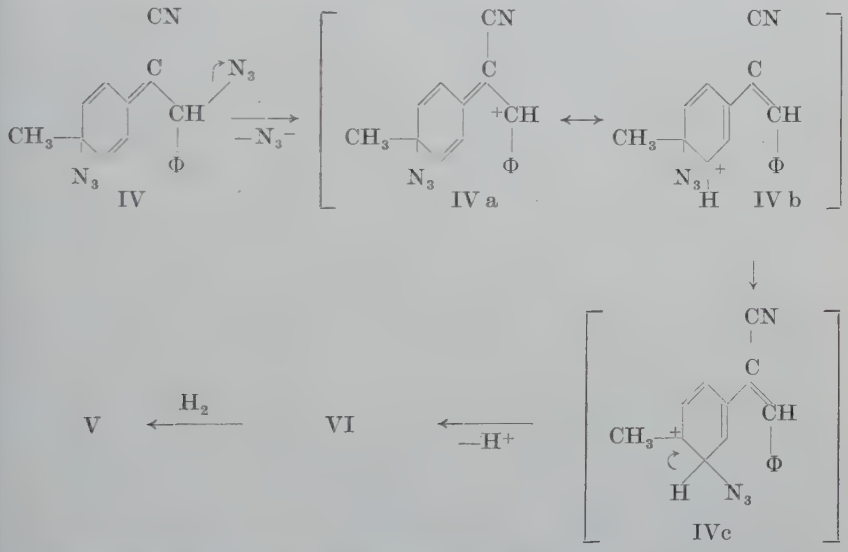
Für das Diazid $C_{16}H_{13}N_7$ scheint uns auf Grund der Struktur des Amins (Vb) die Formel (IV) am wahrscheinlichsten.

[3] *Ch. K. Ingold* und *E. Rothstein*, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 1219.

Die Aromatisierung zum Amin (V b) bei der Hydrierung mit Eisessig-Essigsäureanhydrid könnte vielleicht nach folgendem Schema gedeutet



werden, welches eine gewisse Analogie zum Mechanismus einer Dienon-Phenolumlagerung zeigt. Es schließt als Reaktionsschritte aber eine Eliminierung, Umlagerung und acetylierende Hydrierung ein.



Als Zwischenstufe der unter Umlagerung in saurem Medium erfolgenden reduzierenden Acylierung des Diazides (IV) wurde das Azid (VI) postuliert. Es gelang, dieses Azid durch Behandlung einer Lösung des Diazides (IV) mit alkohol.-wäßr. NH_3 (Vers. 13) oder an einer Aluminiumoxydsäule (Vers. 14), also im Gegensatz zu obigem Versuch mit Hilfe basischer Reaktionsmedien in nahezu quantitativer Ausbeute zu gewinnen. Erschöpfende katalytische Reduktion des Azides (VI) (2 H_2-Verbrauch) und Acylierung des Amins (Vers. 15) lieferte ein Acetylamin $C_{18}H_{18}N_2O$ (VII) vom Schmp. 155°. Dieselbe Verbindung (VII) konnte auch durch katalyt. Reduktion (1 H_2-Verbrauch) und Acylierung des Amins (V b) gewonnen werden (Vers. 16).

Ein direkter Strukturbeweis des Diazides (IV) stieß auf unerwartete Schwierigkeiten. Es zeigte sich, daß die Verbindung sehr leicht, unter sehr verschiedenen, jedoch stets milden Bedingungen HN_3 eliminiert und weiterhin, daß die Eliminierung unter Umlagerung und Aromatisierung vor sich geht. Von diesen Reaktionen sind in dieser Mitteilung nur jene beschrieben, die zu Verbindungen führten, welche einer Zweitsynthese zugänglich waren. Eine weitere Mitteilung beschäftigt sich weiterhin mit dem Strukturproblem dieses Diazides (IV).

Die große Wahrscheinlichkeit der für das Diazid (IV) angenommenen Struktur spricht sehr für die Richtigkeit der in den früheren Mitteilungen hypothetisch postulierten chinoiden Zwischenstufe der Benzylumlagerung.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Darstellung des Ausgangsmaterials p-Methyl-benzylcyanid*[4] *(I):* a) In eine heftig gerührte Suspension von 25 g Paraformaldehyd und 10 g wasserfreiem Zinkchlorid in 300 ml Toluol wurde ein kräftiger HCl-Strom eingeleitet. Die Chlormethylierung erfolgt unter Selbsterwärmung der Reaktionsmischung auf 40—50°. Nach Nachlassen der HCl-Aufnahme (2 Stdn.) wurde noch ½ Stde. im HCl-Strom auf 60° erhitzt. Die in üblicher Weise aufgearbeitete Chlormethylverbindung wurde durch Vakuumdestillation ($Sdp._{12}$ 84°) gereinigt, Ausb. 45 g = 38% d. Th.

Der Umsatz mit Kaliumcyanid wurde durch 4stdg. Kochen in wäßr.-alkohol. Lösung vorgenommen. Ausb. 38 g (= 90% d. Th.), $Sdp._{12}$ 124°. Das Nitril erstarrte nicht in einer Kältemischung, da es aus dem Synthesegang durch o-Methyl-benzylcyanid verunreinigt ist.

b) Isomerenfreies p-Methyl-benzylcyanid (Schmp. 17°) erhält man durch Bromierung von reinem p-Xylol (50% Ausb.[5]) und anschließenden Umsatz mit KCN (83% Ausb.).

Vers. 2: *α-(p-Tolyl)zimtsäurenitril (II) (analog P. Remse*[6]*):* a) 45 g rohes p-Methyl-benzylcyanid aus Versuch 1a wurden mit 40 g benzoesäurefreiem Benzaldehyd in 100 ml absol. Alkohol gelöst und unter Schütteln eine Natriumäthylatlösung aus 2 g Natrium in 100 ml absol. Alkohol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ½ Stde. auf 50° erwärmt und dann der Kristallisation bei Zimmertemp. überlassen. Das aus 100 ml Alkohol umkristallisierte Kondensationsprodukt (43 g, d. s. 58% d. Th.), welches in farblosen Nadeln vom Schmp. 74° kristallisierte, wurde zur Analyse aus Alkohol gereinigt.

$C_{16}H_{13}N$ (219,27). Ber. N 6,39. Gef. N 6,51.

Die Verbindung zeigt in allen Lösungsmitteln wesentlich leichtere Löslichkeit als das homologe α-Phenylzimtsäurenitril.

b) Wurde das isomerenfreie p-Methyl-benzylcyanid aus 1b eingesetzt, dann konnten in allen Fällen Ausbeuten von 80 bis 95% d. Th. erzielt werden.

[4] *J. v. Braun* und *K. Wirz*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **60**, 105 (1927).

[5] *B. Radziszewski* und *P. Wispek*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **15**, 1743 (1882), **18**, 1279 (1885).

[6] *P. Remse*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **23**, 3133 (1890).

Vers. 3: *α,β-Dibrom-α-(p-methylphenyl)-zimtsäurenitril (III):* 40 g (II) wurden in 100 ml CCl_4 gelöst, 10 ml Brom zugegeben und 1 Tag am hellen Tageslicht stehen gelassen. Bald nach der Bromzugabe tritt, besonders bei Sonnenbestrahlung, leichte Selbsterwärmung der Reaktionsmischung ein. Nach einigen Stdn. beginnt das Dibromid in farblosen Nadeln auszukristallisieren. Am nächsten Tag wurde abgesaugt, mit CCl_4 gewaschen und aus viel Äther umkristallisiert. Ausb. 41 g (d. s. 60% d. Th.); farblose Kristalle vom Schmp. 130—131° (Zers.).

Aus dem CCl_4-Filtrat konnten nach Einengen auf 50 ml und Zugabe von 2,5 ml Br_2 und gleicher Behandlung wie oben noch weitere 10 g der Dibromverbindung gewonnen werden. Die Verbindung ist in den meisten Lösungsmitteln schwer, in CS_2 mittel gut löslich.

Vers. 4: *Silberazidumsatz der Dibromverbindung (III) zum Diazid (IV):* In einem 1 l-Dreihalskolben wird eine absol. ätherische Silberazidsuspension aus 50 g Silbernitrat bereitet (vgl. Fußn. 1) (Vol. ca. 600 ml), der Kolben mit KPG-Rührer versehen und mittels einer Eis-Kochsalz-Kältemischung auf — 15° abgekühlt. Sobald die Temperatur der Ätherssuspension konstant war, wurden 40 g Dibromverbindung (III) unter Rühren zugegeben und anschließend 1 Stde. bei — 10° gerührt. Dann wurde die Kältemischung entfernt und noch 4 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Die Silbersalze wurden abfiltriert, mit warmem Äther gewaschen und aus der klaren, schwach gelb gefärbten ätherischen Lösung der Äther durch Destillation entfernt, wobei darauf zu achten ist, daß der Kolbeninhalt keinesfalls auf über 80° erhitzt wird.

Der Rückstand wurde aus 100 ml Alkohol kristallisiert. 17,8 g (d. s. 56% d. Th.) schwach gelb gefärbte Plättchen vom Schmp. 90°.

Zur Analyse wurde (IV) aus Äther umkristallisiert.

$C_{16}H_{13}N_7$ (303,32). Ber. N 32,33. Gef. N 32,74.

Die Verbindung (IV) ist bei Zimmertemp. in Substanz stabil, wird von verd. Säuren in der Kälte nicht angegriffen, jedoch sehr leicht bei 0° von acetonischer $KMnO_4$; sie wandelt sich in Lösung allmählich, schneller beim Erhitzen auf über 100°, in eine in der nächsten Mitteilung zu beschreibende Verbindung um.

Sie ist in Alkohol mittel gut, in Äther, CCl_4, CS_2, $CHCl_3$ leicht löslich.

Vers. 5: *Hydrierungsversuch des Diazides (IV) in Alkohol:* Das Diazid (IV) (1,4 g) wurde in alkohol. Suspension (100 ml) mit Pd/Kohle als Katalysator unter H_2 bei Zimmertemp. und Normaldruck geschüttelt. H_2-Aufnahme in 2½ Stdn. 169 ml, das entspricht fast 4 Mol, da ja 2 Mol N_2 entwickelt werden. Die gelbbraun gefärbte Hydrierlösung zeigte starken Geruch nach Ammoniak und gab nach Aufarbeitung als Hauptprodukt (0,8 g) leicht zur Verharzung neigende Neutralteile. Eine Reinisolierung der in geringer Menge vorhandenen basischen Fraktionen ist nicht gelungen.

Vers. 6: *Acetaminoverbindung (Va) aus dem Diazid (IV) mit Eisessig-Essigsäureanhydrid unter Wasserstoff:* 6,6 g Diazid (IV) wurden in einer Mischung von 40 ml Essigsäureanhydrid und 40 ml Eisessig, wobei in teilweiser Suspension gearbeitet wurde, mit Pd-Kohle als Katalysator in einer H_2-Atmosphäre hydriert. Nach 3 Stdn. wurde abgebrochen, filtriert und die orange gefärbte aushydrierte Lösung 3 Stdn. auf dem Drahtnetz am Rückflußkühler erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der

dunkel gefärbte Rückstand aus Methanol kristallisiert. Es wurden 1,8 g eines farblosen Diacetates vom Schmp. 134—135° (V) erhalten.

Das Diacetat und die Mutterlauge wurden in soviel Methanol aufgenommen, daß bei 30° gerade Lösung eintrat. Durch Zugabe von 2 n methanol.-wäßriger KOH wurde Verseifung zur Monoacetylverbindung (Va) bewirkt, welche nach kurzer Zeit bei Zimmertemp. in langen seidigen Nadeln vom Schmp. 200° auskristallisierte. Die Verbindung (Va) ist in Alkohol schwer, in Äther unlöslich. Ausb. 2,6 g, d. s. 43% d. Th. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276,32). Ber. C 78,23, H 5,84, N 10,14.
Gef. C 78,33, H 5,88, N 10,18.

Vers. 7: *Amin (Vb) aus dem Acetat (Va):* 1,79 g (Va) wurde im Glasautoklaven mit einer Mischung aus 20 ml Alkohol und 10 ml konz. HCl 5 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das nach dem Abkühlen auskristallisierte Chlorhydrat wurde abfiltriert und mit konz. HCl gewaschen. Das Chlorhydrat wurde durch Versetzen der wäßr. Suspension mit Ammoniak bis zum Neutralpunkt zerlegt und die in gelben Nadeln kristallisierte Base (Vb) nach Filtration aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1,3 g (d. s. 86% d. Th.) vom Schmp. 119°. Die Verbindung zeigt mittel gute bis leichte Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Die Basizität ist so gering, daß das farblose Chlorhydrat in wäßriger Lösung schon bei geringem Erwärmen hydrolysiert, wobei das Amin (Vb) in gelben Nadeln ausfällt. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{16}H_{14}N_2$ (234,29). Ber. N 11,96. Gef. N 11,93.

Vers. 8: *Permanganatoxydation des Acetates (Va):* 0,4 g (Va) wurden in 50 ml Alkohol suspendiert und bei 0° unter Schütteln allmählich mit gesättigter wäßr. Permanganatlösung aus 300 mg Kaliumpermanganat versetzt. Nach 1 Stde. wurde das überschüssige Kaliumpermanganat mit Natriumbisulfitlösung zerstört und die erwärmte Mischung filtriert. Das Filtrat wurde etwas eingeengt und dann der Kristallisation in der Kälte überlassen. 100 mg seidige Nadeln vom Schmp. 200° wurden erhalten, welche als Ausgangsmaterial identifiziert wurden. Aus der Mutterlauge wurde der Alkohol zur Gänze verjagt und die wäßr. Lösung mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde aus Wasser umkristallisiert. 60 mg Benzoesäure wurden isoliert.

Vers. 9: *Alkalische Spaltung des Acetates (Va):* 650 mg der Verbindung (Va) wurden mit einer Lösung von 3 g KOH in 20 ml Methanol 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, 10 ml Wasser zugegeben und weiter 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußgekocht. Es entwich Ammoniak und der Geruch nach Benzaldehyd konnte festgestellt werden. Die stark alkalische Reaktionsmischung wurde mit etwas Wasser verdünnt, ausgeäthert, angesäuert und wieder ausgeäthert und schließlich auf pH 6 gebracht. Die ausgefallenen Aminosäuren (105 mg) wurden mit 2 ml konz. HCl 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die Salzsäure wurde dann im Vak. größtenteils entfernt, der Rückstand der Chlorhydrate in wenig Wasser aufgenommen, mit Kohle filtriert und die Aminosäuren mit Sodalösung gefällt. Nach fraktionierter Fällung aus salzsaurer Lösung auf Grund verschiedener Basizität wurden zwei Aminosäuren isoliert. Diese zeigten nach Umkristallisation aus Wasser einen Schmp. von 208 bis 209° (IX) (schwächer basisch) bzw. 162—163° (stärker basisch) (VIII).

Vers. 10: *p-Methyl-m-nitro-benzylcyanid (X):* 12 g p-Methyl-m-nitrobenzylbromid wurden in 100 ml Aceton gelöst und in einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. 6 g Kaliumcyanid in 12 ml Wasser wurden unter Rühren zugetropft und anschließend noch 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die ätherische Lösung gründlich gewaschen und der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers gewonnene Rückstand bei 1 mm Hg fraktioniert. Das Nitril zeigte einen $Sdp._1$ von 145°. Die in der Vorlage erstarrte Schmelze (8 g, d. s. 87% d. Th.) wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Das Nitril (X) kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 38°.

Vers. 11: *α-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-zimtsäurenitril (XI):* 7,3 g Nitril (X) wurden mit 5,4 g Benzaldehyd in 100 ml absol. Alkohol gelöst und unter Schütteln 1 ml einer 5-proz. absol. alkohol. Natriumäthylatlösung bei Zimmertemp. zugegeben. Sofort fiel unter Erwärmung des Reaktionsgemisches das Kondensationsprodukt aus, welches nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. abgesaugt und aus viel Alkohol umkristallisiert wurde. Ausb. 10,5 g (d. s. 93% d. Th.) vom Schmp. 164°. Die Nitroverbindung kristallisiert in gelben Nadeln und ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln recht schwer löslich.

Vers. 12: *α-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-zimtsäurenitril (Vb) (analog H. Kauffmann*[7]*):* 5 g Nitroverbindung (XI) wurden in einem 500 ml-Dreihalskolben, welcher mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, in 50 ml Alkohol aufgekocht und 25 g Zinnchlorür in 50 ml konz. HCl unter heftigem Rühren zugetropft. Bald nach der Zugabe trat vollkommen klare Lösung ein. Nach 10 min. Kochen begann sich allmählich das Zinndoppelsalz in gelblichen Kristallen abzuscheiden. Nach ¾ Stdn. wurde abgebrochen, nach dem Abkühlen filtriert und mit konz. Salzsäure gewaschen. Das Zinndoppelsalz wurde mit starker Natronlauge zerlegt, die Base (Vb) abfiltriert, erst mit Natronlauge, dann mit viel Wasser gewaschen und aus 50 ml Alkohol umkristallisiert. 4,2 g (d. s. 94% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 119°. Der Mischschmp. mit dem Produkt aus Vers. 7 lag bei 119°.

Vers. 13: *Azid (VI) aus dem Diazid (IV):* 2,8 g Diazid (IV) wurden in 80 ml Alkohol in der Wärme gelöst, 20 ml wäßr. NH_3 zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Stdn. bei 50° gehalten. Beim Abkühlen kristallisierte das Azid (VI) in bräunlich gefärbten Nadeln vom Schmp. 87° aus. Ausb. 2,2 g. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{16}H_{12}N_4$ (260,29). Ber. N 21,53. Gef. N 21,49.

Vers. 14: *Azid (VI) aus dem Diazid (IV) mittels* Al_2O_3: 1,5 g (IV) wurden in Benzol-Petroläther (1:1) durch eine 20 cm hohe Säule von geglühtem Aluminiumoxyd (50 g) geschickt. Die ersten Fraktionen lieferten 0,2 g fast reines Diazid (IV), während aus den letzten Chargen nach Umkristallisation aus Alkohol 0,9 g Azid (VI) isoliert werden konnten. Das aus den mittleren Fraktionen gewonnene eutektische Gemisch, Schmp. ab 60°, konnte durch Kristallisation aus Alkohol nicht weiter getrennt werden.

Vers. 15: *Acetylaminoverbindung (VII) aus dem hochschmelzenden Azid (VI) von Vers. 13:* 120 mg (VI) wurden in 20 ml Alkohol gelöst und mit Pd/Kohle

[7] *H. Kauffmann*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **50**, 1619 (1917).

als Katalysator in der Schüttelapparatur unter Normaldruck hydriert. Aus der aushydrierten und filtrierten Hydrierlösung wurde der Alkohol entfernt und der Rückstand durch 1stdg. Erhitzen mit Essigsäureanhydrid acyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene Acetat (VII) zur Analyse aus verd. Alkohol umkristallisiert.

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,33). Ber. C 77,67, H 6,52. Gef. C 77,53, H 6,39.

Das Acetat kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 150°, es ist sehr leicht löslich in Alkohol und praktisch unlöslich in Äther.

Vers. 16: *Acetylaminoverbindung (VII) durch Reduktion des Amins (Vb) und darauffolgende Acetylierung:* 0,5 g (Vb) wurden in 30 ml Alkohol mit Pd/C als Katalysator 20 Stdn. in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Eindampfrückstand des alkoholischen Filtrates wurde mit 0,3 g Ac_2O in 5 ml Benzol 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Die Acetyl-aminoverbindung (VII) wurde nach Abdampfen des Benzols aus verd. wäßr. Alkohol zur Kristallisation gebracht. 0,4 g vom Schmp. 150°, der Mischschmp. mit dem Produkt aus Versuch 15 lag bei 150°.

Über die Aminosäurenzusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus β-Casein

Von

M. Pantlitschko und **E. Gründig**

Aus dem Institut für medizinische Chemie der Universität Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 23. Mai 1958)

Es wird die Darstellung des Ba-Salzes eines durch erschöpfende tryptische Verdauung aus reinem β-Casein erhaltenen Phosphopeptons beschrieben. Die Aminosäurenanalyse ergab: $Asp_3Thr_1Ser_3Glu_8Val_1Leu_1Ileu_2Ala_1$ $Meth_1$. Außerdem sind 3 Moleküle H_3PO_4 gebunden, deren Hydrolysenkonstante zu $0{,}82 \cdot 10^{-3}$ bestimmt wurde. Weiters konnte nachgewiesen werden, daß pro Molekül Pepton 1 Atom Fe in komplex gebundener Form vorliegt. Das Molekulargewicht wurde zu 3130 berechnet.

Die nach dem Vorschlag von *Rimington* und *Kay*[1] durch Trypsin nicht weiter angreifbaren, phosphorhältigen Abbauprodukte des Caseins („Phosphopeptone") verdienen u. E. besondere Aufmerksamkeit, da sie dem kindlichen Organismus die für den Aufbau wichtigen Elemente Ca, P und, wie wir sehen werden, auch Fe in besonders leicht aufnehmbarer Form zuführen. *O. Mellander*[2] hat gezeigt, daß die Ca-Salze der Phosphopeptone sehr leicht in Wasser löslich sind und das Ca nicht in ionisierter Form enthalten.

In einer vorangegangenen Arbeit[3] haben wir aus reinem α-Casein ein Phosphopepton dargestellt und auf Grund verschiedenster Analysenergebnisse das mutmaßliche MG berechnet. Es lag auf der Hand, daß Phosphopeptone der einzelnen Caseinfraktionen Unterschiede in der Zusammensetzung aufweisen. Wir haben deshalb Phosphopeptone aus reinem β-Ca-

[1] *C. Rimington* und *H. D. Kay*, Biochem. J. **20**, 777 (1926).
[2] *O. Mellander*, Upsala Läkareförens. Förhandl. **52**, 107 (1947).
[3] *M. Pantlitschko* und *E. Gründig*, Mh. Chem. **89**, 274 (1958).

sein dargestellt und bringen in dieser Arbeit die auf Grund von papier- und säulenchromatographischen Analysen ermittelte Zusammensetzung. In einer späteren Arbeit werden wir auch über die Zusammensetzung des Phosphopeptons des γ-Caseins berichten.

Methodisches

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir Casein nach *Hammarsten*. Zur Isolierung von reinem β-Casein ist es vorteilhaft, aus dem Gemisch der einzelnen Komponenten zuerst das γ-Casein zu entfernen, da eine nachträgliche Trennung von β- und γ-Casein nur unter großen Schwierigkeiten möglich ist. Wir extrahierten das Ausgangsmaterial 4—6mal mit etwa 80° warmem, 60%igem Alkohol, bis die Hauptmenge des γ-Caseins entfernt war, und trockneten das verbliebene Gemisch von α- und β-Casein. Zur Gewinnung des reinen β-Caseins bewährte sich am besten die Methode von *Hipp* und Mitarb.[4], die auf der verschiedenen Löslichkeit der Caseinfraktionen in Harnstoff-Wassermischungen bestimmter Konzentration beruht. Die Einheitlichkeit des isolierten β-Caseins wurde mit dem Mikro-Elektrophoreseapparat nach *Antweiler* überprüft (25 mA, 45 V, 20 Min.).

Die Darstellung des Ba-Salzes des Phosphopeptons erfolgte durch erschöpfenden Abbau mit handelsüblichem Trypsin bei 37° C ohne vorangegangene Pepsinverdauung. Die Isolierung und Reinigung als Bariumsalz haben wir[3] ausführlich bei der Darstellung des Peptons aus dem α-Casein beschrieben.

Das Bariumsalz ist ein leicht gelb gefärbtes hygroskopisches Pulver, das sich in Wasser mit gelber Farbe löst.

Folgende Analysen wurden durchgeführt:

1. Prüfung auf Einheitlichkeit im elektrischen Feld (Ionenstärke 0,2, pH = 7,2, Phosphatpuffer 0,02 m, NaCl 0,18 m; Mikroelektrophoreseapparat nach Antweiler).

2. Die Analyse des nach Glühen bei 1000° bis zur Gewichtskonstanz erhaltenen Rückstandes ergab die Anwesenheit von Bariumpyrophosphat und Eisen(III)oxyd.

3. Stickstoffbestimmungen wurden nach *Kjeldahl* und nach *Dumas* durchgeführt.

4. Der Gesamtphosphor wurde nach *Lohmann* und *Jendrassik*[5], anorganisches Phosphat bzw. die bei der Hydrolyse mit NaOH in Freiheit gesetzte Phosphorsäure nach *Lowry* und *Lopez*[6] bestimmt.

---

[4] *N. J. Hipp, M. L. Groves, J. H. Custer* und *T. L. MacMeekin*, J. Dairy Sci. **35**, 272 (1952).

[5] *K. Lohmann* und *L. Jendrassik*, Biochem. Z. **178**, 419 (1926).

[6] *O. H. Lowry* und *J. A. Lopez*, J. Biol. Chem. **162**, 421 (1946).

5. Der Eisengehalt wurde nach *C. B. Laurell*[7] mit Hilfe der Farbreaktion mit o-Phenanthrolin ermittelt.

Für die im folgenden beschriebenen Analysen wurde die über P_2O_5 getrocknete Substanz in zugeschmolzenem Glasröhrchen 16 Stdn. bei 110° C mit 6 n HCl erhitzt, nachdem die Luft durch N_2 verdrängt worden war. Das Hydrolysat wurde zur Trockene verdampft und der in Wasser unlösliche Rückstand in 0,1 n HCl aufgenommen. Diese Lösung diente zu folgenden Bestimmungen:

6. Aminosäurenstickstoff nach der Carboxyl-C-Methode nach *van Slyke* und Mitarb.[8]

7. Amidstickstoff nach *Conway*[9].

8. Qualitativer Nachweis der vorhandenen Aminosäuren nach *Fischer* und *Dörfel*[10], mit gepufferten Verteilungsmedien nach *McFarren*[11]. Für den Nachweis des Methionins neben Valin, Leucin und Isoleucin verwendeten wir das Lösungsmittelgemisch nach *Boissonas*[12].

9. Quantitative Aminosäurenzusammensetzung nach *Moore* und *Stein*[13] an Ionenaustauschersäulen Dowex 50-X 8. Die quantitative Bestimmung der eluierten Aminosäuren führten wir in derselben Weise durch, wie wir sie bei der Analyse des Peptons aus α-Casein angewendet haben[3].

Ergebnisse

Das zum erschöpfenden tryptischen Abbau verwendete β-Casein aus Kuhmilch zeigte folgende Analysenwerte:

$$P = 0{,}56\%,\ N = 15{,}28\%,\ N:P = 60{,}4:1$$
$$(\text{Lit.}^{14}: P = 0{,}55\%,\ N = 15{,}39)$$

Die Bestimmung der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit ergab den Wert von $u = 2{,}91 \cdot 10^{-5}$ cm^2 Volt^{-1} sec^{-1} (Lit.[14]: $3{,}0 \cdot 10^{-5}$) bei folgenden Bedingungen: 4° C, $\mu = 0{,}2$, pH = 7,2.

Wie man aus der nachstehenden Abb. 1 entnehmen kann, ist das β-Casein elektrophoretisch einheitlich, jedoch konnten wir ebenso wie *Sullivan* und Mitarb.[15] feststellen, daß bei der Untersuchung in der Ultra-

[7] *C. B. Laurell*, Acta physiol. Scandin. **14**, Suppl. 46 (1947).

[8] *D. D. van Slyke*, *R. T. Dillon*, *D. A. MacFadyen* und *P. Hamilton*, J. biol. Chem. **141**, 627 (1941).

[9] *E. J. Conway* und *E. O'Malley*, Biochem. J. **36**, 655 (1942).

[10] *F. G. Fischer* und *H. Dörfel*, Biochem. Z. **324**, 544 (1953).

[11] *E. F. McFarren* und *J. A. Mills*, Anal. Chem. **24**, 650 (1952).

[12] *F. A. Boissonas*, Helv. Chim. Acta **33**, 1966 (1950).

[13] *S. Moore* und *W. H. Stein*, J. biol. Chem. **192**, 663 (1951).

[14] *R. C. Warner*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1725 (1944).

[15] *R. A. Sullivan*, *M. M. Fitzpatrick*, *E. K. Stanton*, *R. Annino*, *G. Kissel* und *F. Palermiti*, Arch. Biochem. Biophys. **55**, 455 (1953).

zentrifuge unter den gleichen Bedingungen 2 Fraktionen nachweisbar sind (siehe Abb. 2), wobei der Hauptanteil eine $S_{20} = 8{,}13 \cdot 10^{-13}$ und die zu etwa 20% vorliegende niedrig molekulare Fraktion ein $S_{20} = 1{,}43 \cdot 10^{-13}$ aufweist. *Sullivan* und Mitarb.[15] geben für die Hauptkomponente in Phosphatpuffer (pH = 6,96), $\mu = 0{,}2$, die Werte für $S_{20} = 9{,}17 \cdot 10^{-13}$ und die Nebenkomponente $S_{20} = 1{,}36 \cdot 10^{-13}$ an. Ob es sich dabei um reversible Dissoziationsstufen handelt, läßt sich nicht mit Sicherheit behaupten. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß das β-Casein etwa 0,5% Fe in komplex gebundener Form enthält, während die α- und γ-Caseinfraktionen nahezu eisenfrei sind, jedenfalls nur Werte um 0,01% aufwiesen. Wie orientierende Versuche zeigten, ist β-Casein imstande, wesentlich mehr Eisen komplex zu binden als die beiden anderen Komponenten. Das soll den Gegenstand einer eigenen Untersuchung bilden.

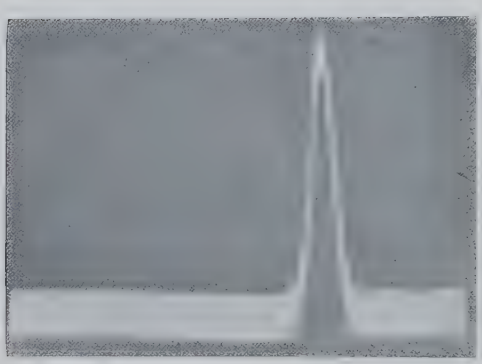


Abb. 1. Descend. patterns, β-Casein; Phosphatpuffer pH = 7,2, Ionenstärke 0,2

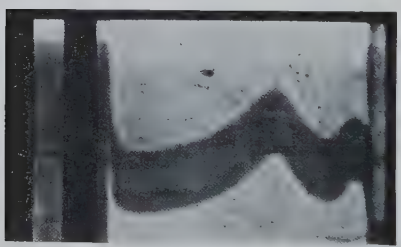


Abb. 2. Sedimentationskurve von β-Casein, Phosphatpuffer pH = 7,2, Ionenstärke 0,2, 100 Min., 56 600 g

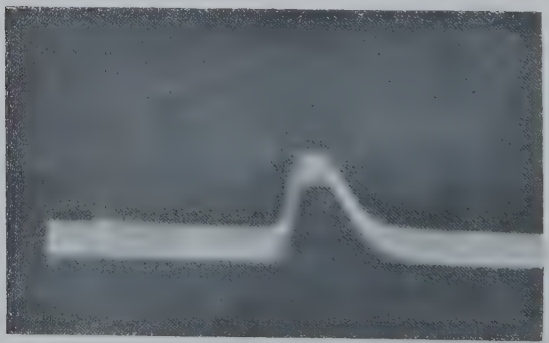


Abb. 3. Descend. patterns, Pepton aus β-Casein, Phosphatpuffer pH = 7,2, Ionenstärke 0,2

Aus dem oben beschriebenen β-Casein stellten wir drei verschiedene Präparationen des Ba-Salzes des Phosphopeptons her, die in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung identisch waren. Abb. 3 zeigt, daß das isolierte Ba-Salz des Phosphopeptons frei von höher mole-

kularen Anteilen ist. Niedriger molekulare Bestandteile sind u. E. mit dieser Methode wegen der hohen Diffusionsgeschwindigkeit nicht nachweisbar.

In Tabelle 1 sind die Analysenergebnisse (Mittelwerte) zusammengefaßt und mit den Analysenwerten des Trypsin-α-Peptons verglichen.

Tabelle 1

epton aus	Glüh-rück-stand %	Phosphor anorg. %	Phosphor Gesamt %	Phosphor aus Glüh-rück-stand	Ba aus Glüh-rück-stand	Gesamt- Stickstoff	Amino- Stickstoff	Amid- Stickstoff	Schwe-fel	Acetyl	Fe	N : P
%-sein	26,75	—	3,62	3,71	16,40	9,21	8,18	0,99	0,96	2,52	—	5,5:1
%-sein	24,4	—	2,98	2,93	13,40	10,86	9,30	1,36	1,05	—	1,86	8,0:1

Man kann daraus entnehmen, daß die Bariumsalze des Phosphopeptons frei von anorganischer Verunreinigung sind. Wir können kein anorganisches Phosphat nachweisen und der aus dem Rückstand (abzüglich Fe_2O_3) berechnete Phosphorgehalt stimmt mit dem Gesamtphosphor nach nasser Veraschung überein. Weiters ist der hohe Eisengehalt und das Atomverhältnis N:P beachtenswert.

Papierchromatographisch konnten mit den im Methodischen Teil angegebenen Steigmitteln folgende 9 Aminosäuren nachgewiesen werden:

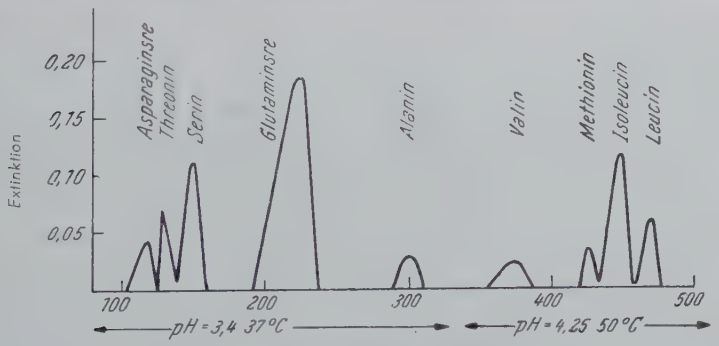


Abb. 4. Extinktion pro 50 µl Eluat

Asparaginsäure, Glutaminsäure, Threonin, Serin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin und Methionin. Über die quantitativen Verhältnisse der Aminosäuren gab uns die Säulenchromatographie nach *Moore* und *Stein*[13] Aufschluß. Abb. 4 zeigt ein Austauschchromatogramm eines bei 110° in 6 n HCl hydrolysierten Phosphopeptons aus β-Casein.

Daraus berechnen sich die in Tabelle 2 zusammengefaßten Ergebnisse. Auch hier konnten wir eine sehr gute Übereinstimmung des nach[8] be-

stimmten Aminosäure-N im Totalhydrolysat mit dem aus den getrennten Aminosäuren berechneten N-Gehalt feststellen. Wir ziehen daraus den Schluß, daß es bei den von uns gewählten Hydrolysenbedingungen nur zu einer geringfügigen Zerstörung von Aminosäuren kommt. Wir entnehmen daraus aber auch, da wir bei verschiedenen Präparationen nur geringfügige Abweichungen von den ganzzahligen Verhältnissen der Aminosäuren feststellen konnten, daß unsere dargestellten Peptone frei von niedrig molekularen Verunreinigungen sind.

Tabelle 2

Aminosäure	$\times 10^{-6}$ Mol	γ Amino-N	Mol Aminosäure pro Mol Pepton
Asparaginsäure	4,68	65,5	3
Glutaminsäure	12,55	175,8	8
Threonin	1,57	22,0	1
Serin	4.84	67.8	3
Alanin	1,53	21,4	1
Valin	1,59	22,2	1
Isoleucin	2,98	41,7	2
Leucin	1,54	21,6	1
Methionin	1,57	22,0	1

Die Bestimmung des „Amid-N" nach Conway ergab vor und nach der Hydrolyse den gleichen Wert von 1.36%, so daß die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß der Amid-N tatsächlich präformiert im Pepton vorliegt und nicht artifiziell durch die Hydrolyse entstanden ist. Die Gesamtstickstoffbestimmungen nach *Kjeldahl* und nach *Dumas* ergaben 10,86%; die Summe des nach[8] und[9] bestimmten N beträgt 10,76%, so daß auch hier die üblichen Fehlerbreiten nicht überschritten werden.

Der Eisengehalt des Phosphopeptons aus β-Casein (Phosphopepton aus α-Casein ist eisenfrei!) ist überraschend hoch und ergibt, daß gerade 1 Atom Fe einem Mol Peptid entspricht. Es liegt in der dreiwertigen Form komplex gebunden vor. Das im Pepton gebundene Fe gibt keine Rhodanidreaktion, kann aber in alkalischer Lösung mit S-Ionen als Sulfid gefällt werden. *O. Mellander*[16] hat bereits 1955 darauf hingewiesen, daß organische Phosphorverbindungen aus Phosphorproteinen Metallionen chelatartig binden können. *F. Österberg*[17] hat die Metallbindungsfähigkeit von

[16] *O. Mellander*, Nutrit. Rev. **13**, 191 (1955).
[17] *R. Österberg*, Nature [London] **179**, 476 (1957).

Phosphoserin untersucht und kommt zu dem Schluß, daß diese Komponente für die Chelatbindung von Metallionen an Phosphopeptonen maßgeblich ist. Auf Grund der von *Bielig*[18] referierten Arbeiten über die Bindung des Fe in peptidartigen Verbindungen kann man annehmen, daß auch in der oben beschriebenen Verbindung das Fe als FeO(OH) vorliegt.

Aus den vorliegenden Analysenergebnissen können wir unter der Voraussetzung, daß das Pepton aus 21 Aminosäuren, 3 Amidgruppen, 3 Phosphorsäuregruppen, 3 Bariumatomen und einer FeO(OH)-Gruppe besteht, das Molekulargewicht zu 3130 berechnen. In der Tabelle 3 bringen wir eine Gegenüberstellung der unter obiger Annahme berechneten und der gefundenen Analysendaten.

Tabelle 3

%	Gesamt-N	Amino-N	Amid-N	Barium	Phosphor	Eisen	Schwefel
gefunden	10,86	9,30	1,36	13,40	2,96	1,86	1,05
berechnet	10,74	9,40	1,34	13,26	2,98	1,79	1,02

Bei der Niederschrift dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von den Untersuchungen von *Peterson* und Mitarb.[19], die sich ebenfalls mit der Analyse eines Phosphopeptons, das durch Verdauung von reinem β-Casein mit kristallisiertem Trypsin dargestellt wurde, befassen. Die oben genannten Autoren kommen zu etwas anderen Ergebnissen als wir. Übereinstimmend mit ihnen finden aber auch wir keine aromatischen Aminosäuren. Auf Grund der Bestimmung der Hydrolysenkurve, die nach der Gleichung einer monomolekularen Reaktion verläuft, müssen wir annehmen, daß alle in dem Pepton vorkommenden Phosphorsäurereste gleichartig gebunden sind. Die Versuche von *Perlman*[20] lassen sich aber durch die Tatsache, daß die Hydrolysenkonstante für die Abspaltung des Phosphors in 0,02 n NaOH bei 37° für α-Phosphopepton mit $38 \cdot 10^3$ wesentlich größer ist als für das β-Phosphopepton mit $0{,}83 \cdot 10^3$, erklären. Wir konnten in keinem unserer Papierchromatogramme Anhaltspunkte dafür finden, daß Prolin, Glykokoll und Arginin als Bestandteile unseres Peptons vorhanden sind. Dagegen konnten wir die Anwesenheit von Schwefel nach Carius und von Methionin sowohl papier- als auch säulenchromatographisch nachweisen. Daß die oben erwähnten Autoren die Anwesenheit von Fe nicht erwähnen, läßt sich wahrscheinlich so erklären, daß sie ihr

[18] *H. J. Bielig*, Angew. Chem. **67**, 731 (1955).

[19] *R. F. Peterson*, *L. W. Nauman* und *T. L. McMeekin*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 95 (1958).

[20] *G. E. Perlman*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3191 (1952).

Pepton durch saure Säulenchromatographie von Barium und damit auch von Fe befreiten. Möglicherweise kann durch die lange Einwirkungsdauer des Trypsins eine Abspaltung des Arginins eintreten, so daß unsere Peptone frei von Arginin gefunden werden. Unsere Analysenergebnisse sprechen aber auch dafür, daß trotz der langen Einwirkungsdauer hoch molekulare, trypsinresistente Bruchstücke gebildet werden, die aus etwa 10 verschiedenen Aminosäuren bestehen können, wie durch *O. Mellander* und *Verdier*[21] bereits nachgewiesen wurde. Damit befinden wir uns im Gegensatz zu *Peterson* und Mitarb., die annehmen, daß speziell durch kurzdauernde Einwirkung von kristallisiertem Trypsin solche höhermolekulare Peptide entstehen können. Es ist auch anzunehmen, daß bei der Prüfung auf Reinheit durch die Elektrophorese die okkludierten niedrigmolekularen Bruchstücke nicht erfaßbar sind.

[21] *O. Mellander* und *C. H. Verdier*, Acta Soc. Med. Upsal. **57**, 218 (1952).

Beiträge zur Papierchromatographie organischer Substanzen

IV. Mitt.: Alkylhalogenide, Arylhalogenide und tertiäre Basen

Von

A. Kabil und V. Prey

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 19. Juni 1958)

Alkylhalogenide werden als Oniumsalze, tertiäre aliphatische, aromatische und heterocyclische Basen nach Umsetzung mit Methyljodid als Ammoniumsalze und Arylhalogenide als Nitroarylhalogenide papierchromatographisch identifiziert.

Wir haben schon in einer früheren Mitteilung[1] die papierchromatographische Bestimmung der Alkylhalogenide in Form ihrer Pyridiniumsalze beschrieben. Es wurde nun von uns weiterhin versucht, die Alkylhalogenide als quartäre Ammoniumsalze folgender organischer Basen zu bestimmen: Piperidin, α-Picolin, 2,4-Lutidin, 2,4,6-Collidin, Chinolin, Isochinolin, Acridin, Dimethylanilin, Trimethylamin, Triäthylamin, Tri-n-propylamin und Tri-n-butylamin.

Die trockenen tertiären Amine wurden mit jeweils der äquivalenten Menge des Alkylhalogenids in eine starkwandige Eprouvette eingeschmolzen und in dieser am Wasserbad auf 100° C erhitzt, soferne nicht Reaktion schon in der Kälte erfolgte.

Die gebildeten, kristallinen Ammoniumsalze, auf einer kleinen Glasnutsche mit trockenem Äther von überschüssigem Amin und eventuell auftretenden Verharzungsprodukten freigewaschen und in Methanol zur 1%igen Lösung gelöst, konnten zur Papierchromatographie verwendet werden.

Bei der Untersuchung der angeführten tertiären Basen wurde festgestellt, daß sie mit den mittleren und höheren Alkylhalogeniden (ab n-Butyljodid) sehr langsam oder überhaupt nicht reagieren. Bei der Reaktion

[1] *V. Prey* und *A. Kabil*, Mh. Chem. **87**, 625 (1956).

mit den niederen Homologen (Methyljodid, Äthyljodid, Äthylbromid) gaben sie, wie das Pyridin, die entsprechenden quartären Ammoniumsalze.

Das Piperidin bildete infolge seiner stark basischen Eigenschaften eine Ausnahme. Es verseifte alle untersuchten Alkylhalogenide unter Bildung des halogenwasserstoffsauren Piperidinsalzes, welches auskristallisierte. Bei 100° C im Rohr reagierte das Piperidin selbst mit n-Octyl-, n-Dodecyl- und

Tabelle 1. Chromatographie der Pyridiniumsalze

Verbindung	n-Butanol Ammoniak gesätt. S & S 2043 b acetyliert	n-Butanol Ammoniak gesätt. S & S 2043 b gewöhnlich	n-Butanol 60 Eisessig 30 Wasser 10 S & S 2043 b acetyliert
Methyljodid	0,18	0,17	0,27
Äthylchlorid	0,16	0,12	
Äthylbromid	0,18	0,16	
Äthyljodid	0,22	0,23	0,27
Isopropyljodid	0,27	0,32	
n-Butylchlorid	0,28	0,31	
n-Butylbromid	0,29	0,33	
n-Butyljodid	0,33	0,42	0,27
Isoamylbromid	0,28	0,40	0,27
n-Octylchlorid	0,08	0,62	0,27
n-Dodecylchlorid	0,08	0,73	0,27
n-Cetylchlorid	0,06	0,89	
Methylenchlorid	0,06	0,06	
Äthylenbromid	0,10	0,10	
Trimethylenbromid	0,16	0,21	

n-Cetylchlorid innerhalb 15—30 Min. Es wurden die Schmelzpunkte, Halogengehalte und R_f-Werte der bei der Umsetzung von verschiedenen Alkylhalogeniden mit Piperidin entstandenen kristallinen, salzartigen Reaktionsprodukte bestimmt. Aus den gefundenen Werten ging eindeutig hervor, daß sich bei allen untersuchten Alkylhalogeniden das halogenwasserstoffsaure Salz des Piperidins bildete.

Da die Umsetzung der Alkylhalogenide mit anderen tertiären Aminen als Pyridin, wie eben beschrieben, oft langsam und unvollständig verlief, sind diese Derivate für eine analytische Bestimmung von Alkylhalogeniden ungeeignet. Wir beschränkten uns daher weiterhin auf die Bestimmung von Alkylhalogeniden in Form ihrer Pyridiniumsalze.

Die Flüchtigkeit der freien Amine macht ihre papierchromatographische Bestimmung unmöglich, während die freien höheren Amine am Papier sehr zur Ausbildung von Schwänzen neigen, selbst in stark gepufferten Laufmitteln.

Anschließend an die Versuche der Alkylhalogenidbestimmung unter Verwendung tertiärer Basen lag es daher nahe, die Methode abzuwandeln und in analoger Weise zu einer neuen papierchromatographischen Bestimmung tertiärer Amine in Form ihrer quartären Ammoniumsalze anzu-

wenden. Dieser Versuch versprach interessante Ergebnisse, da die tertiären Amine auf diese Weise noch nicht papierchromatographisch bestimmt worden sind. Der Versuch wurde durch die Beobachtung angeregt, daß alle untersuchten tertiären Amine äußerst leicht mit dem niedrigsten Glied der Alkyljodide, dem Methyljodid, unter Bildung quartärer Methylammoniumjodide reagieren.

Die Umsetzung tertiärer Amine mit reinem, trockenem Methyljodid hat den Vorteil, daß sie äußerst rasch und quantitativ verläuft. Viele der Basen reagieren schon heftig in der Kälte, die anderen beim Erwärmen im Rohr auf 100° C. Die erhaltenen salzartigen Verbindungen sind durchweg kristallin und besitzen gute Schmelzpunkte. Sie brauchen zur anschließenden papierchromatographischen Erkennung, außer einmaligem Durchwaschen mit trockenem Äther auf einer kleinen Nutsche zur Entfernung des überschüssigen Methyljodids, nicht mehr gereinigt zu werden. Da das Methyljodid selbst sehr flüchtig ist, besteht keine Gefahr, daß es in den Kristallen zurückgehalten wird.

Der Vorteil dieser Methode gegenüber einer Umsetzung der Basen mit HCl und der papierchromatographischen Bestimmung als salzsaure Salze liegt auf der Hand: Infolge der starken Wasserlöslichkeit der Salze kann nicht mit wäßr. Salzsäure gearbeitet werden, während das Arbeiten mit gasförmigen Chlorwasserstoff gewisse Schwierigkeiten bereitet.

Tertiäre aromatische Amine

Da den Verfassern außer Dimethylanilin keine anderen tertiären aromatischen Amine zur Verfügung standen, konnte eine größere Reihe von R_f-Werten für diese Art von Verbindungen nicht aufgestellt werden. Aus der Literatur[2] ist aber ersichtlich, daß auch N-disubstituierte Toluidine und Xylidine etc. die entsprechenden Salze mit Methyljodid liefern.

Dimethylanilin reagiert außer mit Methyljodid auch noch quantitativ mit Äthyljodid und Äthylbromid unter Bildung der entsprechenden Salze. Die Reaktionsbedingungen sowie Schmelzpunkte und R_f-Werte dieser Verbindungen sind in den Tab. 2 und 3 angegeben.

Setzt man Anilin und N-Methylanilin mit trockenem Methyljodid im Rohr bei 100° C um, so bildet sich das sekundäre bzw. tertiäre Methylammoniumjodid. Da beide Basen verhältnismäßig schwach sind, setzen sich die Salze unter diesen Bedingungen nicht weiter zum N-Methylanilin bzw. N-Dimethylanilin um. Es muß mit einem Überschuß an Methyljodid gearbeitet werden.

Die Methyljodidumsetzungsprodukte des Anilins, N-Methylanilins und N-Dimethylanilins können in der für die tertiären Amine beschrie-

[2] *R. L. Shriner* und *R. C. Fuson*, Identification of organ. Compounds, 3. Aufl., New York 1948.

benen Art sehr gut papierchromatographisch getrennt werden (siehe Tab. 2). Auf diese Art kann die Anwesenheit von N-Methylanilin in einer Probe technischen Dimethylanilins nachgewiesen werden; dafür war bisher keine Methode in der Literatur bekannt.

Tabelle 2. R_f-Werte der Methyljodidderivate

Laufmittel	n-Butanol, gesätt. mit konz. Ammoniak
Pyridinbasen	
Pyridin	0,17
α-Picolin	0,22
2,4-Lutidin	0,28
2,4,6-Collidin	0,36
Chinolin	0,21
Isochinolin	0,27
Acridin	0,14
Aromatische Amine	
Anilin	0,13
N-Methylanilin	0,17
Dimethylanilin	0,30
Tertiäre aliphatische Amine	
Trimethylamin	0,18
Triäthylamin	0,28
Tri-n-propylamin	0,41
Tri-n-butylamin	0,54

Tabelle 3. R_f-Werte der Salze verschiedener Alkylhalogenide mit Dimethylanilin

Laufmittel	n-Butanol, gesätt. mit konz. Ammoniak
Methyljodid	0,30
Äthyljodid	0,34
Äthylbromid	0,23

Tertiäre heterocyclische Amine

Verschiedene heterocyclische tertiäre Basen (Pyridin, Picoline, Lutidine, Collidin, Chinolin, Isochinolin, die Methylchinoline und Acridin) reagieren ebenfalls sehr leicht mit Methyljodid. Pyridin, Chinolin und Isochinolin zeigen schon heftige Reaktion in der Kälte. Die festen Amine, wie Acridin, werden in einem Überschuß Methyljodid gelöst und im Rohr auf 100° C erhitzt. Nach einigen Min. zeigt sich dann die Fällung des in Methyljodid unlöslichen Methylammoniumsalzes, sie nimmt bei keinem

der untersuchten Amine länger als einige Min. in Anspruch. Die Reaktionsbedingungen sowie Schmelzpunkte und R_f-Werte der einzelnen Salze sind in Tab. 2 angegeben. Die erzielten Trennungen zwischen den einzelnen Pyridinhomologen waren beachtlich.

Kurz vor Niederschrift dieser Arbeit wurde eine japanische Literaturstelle bekannt[3], in der die papierchromatographische Trennung von Pyridin, den Picolinen, Lutidinen und Collidin als Methyljodide in einem Butanol-Essigsäuregemisch angegeben wird. Der Autor konnte allerdings die isomeren Picoline und Lutidine auf Grund ihrer R_f-Werte nicht unterscheiden. Eigene Versuche mit dem angegebenen Gemisch zeigten keinerlei Trennung, sondern nur Schwanzbildung.

In anderen schon veröffentlichten Arbeiten wurden die Pyridinbasen entweder als solche oder in Form ihrer N-Oxyde[4], ferner als Cu-Komplexe[5] getrennt. In unserer vorliegenden Arbeit war aber nicht nur die Trennung der Pyridinbasen, sondern auch die zwischen Chinolin, Isochinolin und höher kondensierten Basen zufriedenstellend.

Arylhalogenide

Eine papierchromatographische Bestimmungsmethode der Arylhalogenide als solche oder in Form von Derivaten ist noch nicht beschrieben worden. Zur Trennung von Gemischen dienen Adsorptionschromatographie an verschiedenen Medien (Silicagel, Aluminiumoxyd) und Gaschromatographie (für die flüchtigen Glieder).

Bei eigenen Versuchen, die Arylhalogenide in Form geeigneter Derivate einer einfachen papierchromatographischen Erkennung zugänglich zu machen, legte die Einfachheit der Umsetzung zu den Nitroderivaten die Verwendung dieser Methode nahe, um so mehr, als die aromatischen Nitroverbindungen auf Papier leicht zu trennen und nachzuweisen sind.

Bei Untersuchung der Nitrierbedingungen wurde gefunden, daß Nitrierung mit kalter, rauchender Salpetersäure am vorteilhaftesten ist. Es wurde hier auch besondere Rücksicht auf die Möglichkeit der Ausführung der Reaktion im Mikromaßstab direkt auf Glasfaserpapier genommen. Cl-, Br- und J-Benzol sowie Dichlor- und Trichlorbenzol geben die Mononitroverbindungen.

Die bei der Nitrierung unter diesen Bedingungen entstehenden Reaktionsprodukte sind einheitlich und können direkt zur Papierchromatographie verwendet werden.

---

[3] *W. Funasaka* und *T. Kojima*, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sekt. **60**, 427 (1957); Chem. Zbl. **1957**, 11675.

[4] *D. Jerchel* und *W. Jacobs*, Angew. Chem. **66**, 298 (1954); *W. R. Walker*, Australian J. Sci. **13**, 26 (1950); C. A. **45**, 1912 h (1950).

[5] *J. Baudet*, C. r. Acad. sci. Paris **234**, 2454 (1952).

Die Anwendung von kalter rauchender Salpetersäure hat den Vorteil, daß die Reaktion rasch erfolgt, ein Erhitzen überflüssig ist und die Verwendung von Schwefelsäure, die bei der anschließenden Papierchromatographie stören würde, vermieden wird.

Experimenteller Teil

Alkylhalogenide

Zum papierchromatographischen Nachweis der Pyridiniumsalze der Alkylhalogenide erweist sich ein Laufmittelgemisch aus mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak gesättigtem n-Butanol bei Verwendung von Schleicher & Schüll-Papier 2043 b als zweckmäßig. Unter diesen Bedingungen können die in der Tabelle angegebenen homologen Alkylhalogenide vom Methyljodid bis zum n-Cetylchlorid einwandfrei getrennt werden.

Zur Sichtbarmachung der Flecken am Papier wird mit einer mit dichlorfluoresceinsensibilisierten n/10 alkohol. Silbernitratlösung besprüht. Die Flecken löschen Fluorescenz auf dem gelblich fluorescierenden Grund.

Methylenhalogenide geben, mit trockenem Pyridin im Rohr erhitzt, Bispyridiniumsalze in für analytische Zwecke ausreichenden Ausbeuten.

Die Bis-pyridiniumsalze sind wie die Pyridiniumsalze wasserlöslich, aber nicht hygroskopisch.

Sie werden in analoger Weise wie die Pyridiniumsalze papierchromatographisch identifiziert. Die R_f-Werte einiger dieser Verbindungen sind in der Tab. 1 angegeben.

Wir haben versucht, die Umsetzung der Alkylhalogenide auch im Mikromaßstab direkt auf Glasfaserpapier vorzunehmen, wie dies von uns auch für andere Reaktionen vorgeschlagen wurde[6, 7].

Dazu werden 100 γ des zu untersuchenden Alkylhalogenides oder eine entsprechende Menge eines Gemisches auf Glasfaserpapier aufgebracht und mit derselben Menge trockenen Pyridins versetzt. Bei leicht flüchtigen Alkylhalogeniden, die in der Kälte reagieren, wird am besten das Pyridin zuerst aufgetropft. Erfolgt Reaktion erst in der Hitze, so wird das Glasfaserpapier im Mikroautoklaven auf 100° C erhitzt. Bei der Umsetzung höherer Alkylhalogenide ist es von Vorteil, wenn man höher erhitzt (bis 160° C) und in die Ausnehmung unter dem Goochplättchen[6, 7], auf welchem das Papier liegt, einen Tropfen Pyridin gibt. Das Pyridin verdampft und reagiert leicht mit dem Alkylhalogenid am Glasfaserpapier.

Bei niedrig siedenden Chloriden oder Bromiden, welche schwer reagieren, wird ein Tropfen des Halogenids unter die Goochplatte gegeben und verdampft und reagiert mit dem Pyridin am Papier.

Das Glasfaserpapier mit den gebildeten Pyridiniumsalzen wird dann in der Eluierungsapparatur[6, 7] mit reinem Methanol eluiert und auf normales Chromatographierpapier in der beschriebenen Weise übertragen.

Darstellung der Jodmethylate der tertiären Amine

Die Umsetzung der aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen tertiären Amine mit trockenem Methyljodid geschieht in gleicher Weise wie die von Pyridin mit Alkylhalogeniden[1].

[6] *V. Prey* und A. *Kabil*, Österr. Chemiker-Ztg., im Druck.
[7] *V. Prey* und *A. Kabil*, Mikrochim. Acta [Wien], im Druck.

Ungefähr 0,5 cm³ des trockenen tertiären Amins werden mit einer äquivalenten Menge trockenen Methyljodids in eine starkwandige Eprouvette eingeschmolzen und im Wasserbad auf 100° C erhitzt, soferne Reaktion nicht schon in der Kälte eintritt. Beim Erhitzen zeigt sich die eintretende Reaktion durch Trübung bzw. Fällung, die beim Fortschreiten der Reaktion viel dichter wird; das Ganze erstarrt zum Schluß zu einer kristallartigen Masse. Bei manchen Verbindungen scheidet sich das Methylammoniumsalz zuerst als sirupöse Schicht ab, die erst beim Abkühlen kristallin erstarrt. Die Reaktionsdauer zur vollständigen Umsetzung beträgt bei langsam reagierenden tertiären Aminen nicht mehr als 10 Min.

Die Jodmethylate der niedrigmolekularen Amine sind etwas hygroskopisch, die der aromatischen und heterocyclischen weniger. Zur Reinigung von überschüssigem Amin bzw. Methyljodid werden die Salze in einer Glasnutsche mit trockenem Äther gewaschen.

Zur Papierchromatographie werden 1%ige Lösungen der Salze in Methanol verwendet.

Papierchromatographischer Nachweis

Die gebildeten Jodmethylate werden analog den Pyridiniumsalzen zu 1%igen Lösungen in Methanol gelöst, je 10 mm³ der Lösungen zur Bestimmung der R_f-Werte auf Papier aufgetragen und chromatographiert. Es wurde unter hydrophilen Bedingungen auf normalem Chromatographierpapier S & S 2043 b mit mit konz. Ammoniak gesättigtem n-Butanol als Laufmittel gearbeitet. Als Sprühmittel diente wieder eine mit Dichlorfluorescein sensibilisierte n 10 alkohol. Lösung von Silbernitrat, welche das Halogen auf dem Papier als Silbersalz fällt. Die entstehenden Flecke sind im UV-Licht dunkel auf leicht gelb fluorescierendem Grund sichtbar. Die Sichtbarkeitsgrenze liegt bei 20—30 γ der aufgetragenen Substanz (Tab. 2 und 3).

Mikromethode

Die Jodmethylate der tertiären Amine können wie die Pyridiniumsalze im Mikromaßstab direkt auf dem Glasfaserpapier dargestellt werden.

Bei Aminen, die in der Kälte reagieren, empfiehlt es sich, zuerst 5 mm³ oder weniger des Amins auf das Glasfaserpapier aufzutragen und dann erst das leicht flüchtige Methyljodid.

Reagiert das Amin erst in der Hitze und arbeitet man im Mikroautoklaven, dann wird nur das Amin auf das Papier aufgetragen. Ein Überschuß an Methyljodid wird in den Raum unter dem Goochplättchen, auf welchem das Papier liegt, gegeben, der Autoklav sofort verschlossen und langsam erwärmt. Das Amin reagiert dann leicht mit dem verdampfenden Methyljodid.

Die gebildeten Methylammoniumsalze werden mit reinem Methanol in der bekannten Eluierungsapparatur eluiert und auf normales Chromatographierpapier zur Identifizierung übertragen.

Arylhalogenide

Die Durchführung der Nitrierung bildet ein sehr gutes Beispiel für die Ausführung einer Reaktion unter scharfen Bedingungen im Mikromaßstab auf Glasfaserpapier.

Ungefähr 5 –10 mm³ des zu bestimmenden Arylhalogenids werden auf ein kreisförmiges Scheibchen Glasfaserpapier von ungefähr 30 mm Durchmesser aufgebracht und sofort nach dem Aufbringen mit 10 –15 mm³ kalter rauchender Salpetersäure nitriert. Feste Substanzen werden in 5—10%iger methanol. Lösung auf das Papier gebracht.

Die eintretende Reaktion wird durch momentane Entwicklung eines dunkelbraunen Ringes nitroser Gase, der innerhalb weniger Sekunden wieder verschwindet, sichtbar. Trotz der heftigen Reaktion tritt kein Verspritzen, wie es auf einer Porzellantüpfelplatte beobachtet werden kann, auf. Die im Glasfaserpapier aufgesaugte Substanz bildet eine große Reaktionsoberfläche, die eine rasche Abfuhr der auftretenden Reaktionswärme erlaubt. Die zu nitrierende Verbindung wird immer zuerst auf das Glasfaserpapier gebracht.

Bevor das nitrierte Produkt auf Chromatographierpapier übertragen werden kann, muß die überschüssige Salpetersäure entfernt werden. Man kann sie abrauchen, indem man das Glasfaserpapierscheibchen 10–15 Min. unter eine 250-W-Heizlampe legt und mit einem kleinen Ventilator Luft darüber streichen läßt. Die schwer flüchtige Nitroverbindung bleibt zurück. Eine andere Möglichkeit ist, sie auf dem Glasfaserpapier selbst mit einem Tropfen gesättigter wäßr. Sodalösung zu neutralisieren, und das Glasfaserpapierscheibchen vor dem Eluieren unter der Heizlampe zu trocknen. Es genügt im allgemeinen aber, die Salpetersäure einfach abzurauchen.

Vom Glasfaserpapier wird das von Salpetersäure befreite Nitroderivat in der beschriebenen Eluierungsapparatur entweder mit Methanol oder Äther, welche beide gutes Lösungsvermögen für Nitroverbindungen haben, eluiert und auf acetyliertes Chromatographierpapier übertragen.

Papierchromatographischer Nachweis

Die Nitroderivate werden unter hydrophoben Bedingungen chromatographiert, am besten auf acetyliertem Papier S & S 2043 b. Als Laufmittel wird das in der Tab. 4 angegebene wasserfreie Gemisch oder Butanol-Methanol-Ameisensäure 83:15:2 verwendet.

Tabelle 4. R_f-Werte von mit rauchender Salpetersäure nitrierten Arylhalogeniden

Papier S & S 2043 b, acetyliert
Laufmittelgemisch: Petroläther 65, Methanol 15, Essigester 20

		Vergleichssubstanz	
Chlorbenzol	0,73	p-Chlornitrobenzol	0,74
Brombenzol	0,69	p-Bromnitrobenzol	0,70
Jodbenzol	0,65	p-Jodnitrobenzol	0,63
Dichlorbenzol	0,53	Dichlornitrobenzol	0,51

Die Nitroverbindungen sind am entwickelten Chromatogramm als dunkle Flecken auf dem leicht bläulich fluorescierenden Papier im UV-Licht sichtbar. Sind die Flecken schwach sichtbar, so wird zur Hebung der Kontrastwirkung mit einer 0,01%igen Lösung von 4-Methylumbelliferon in Äthanol besprüht. Die fluorescenzlöschenden Flecken heben sich dann von dem stark lichtblau fluorescierenden Hintergrund scharf ab.

In der Tab. 4 sind die R_f-Werte der nitrierten Arylhalogenide angegeben, daneben die der entsprechenden Vergleichsverbindungen. Aus den angegebenen R_f-Werten ist ersichtlich, daß sich bei der Nitrierung mit kalter rauchender Salpetersäure bei Arylhalogeniden und den verschieden chlorierten Benzolen immer das Mononitroderivat bildet.

Zur Kenntnis des 1-Thiophthalids

Von

V. Prey und P. Kondler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

Durch Umsetzung von 1-Thiophthalid mit Anilin im Druckrohr bei 190° C erfolgt Umlagerung in 2-Thiophthalid. Die Umlagerung wird als Thion-Thiolsäuretautomerie aufgefaßt.

Von den theoretisch möglichen zwei Thiophthaliden ist nur das 2-Thiophthalid (II) bekannt; auch Versuche zur Darstellung des 1-Thiophthalids (I) sind nicht beschrieben.

I II

Wir versuchten die Darstellung des 1-Thiophthalids in Analogie zur Bildung des Thiocumarins aus Cumarin und Schwefelphosphor durch Umsetzung von Phthalid mit P_2S_5, wobei es sich als vorteilhaft erwies, Xylol als Reaktionsmedium zu wählen.

Wir erhielten eine grüne, kristallisierte Substanz (Schmp. 108—109°), die auf Grund der Elementaranalyse und durch andere Kriterien, wie das Verhalten gegen Alkali, die Reaktion nach *Kitamura*[1], die Reaktion nach *Grote*[2], die Bildung von Additionsverbindungen mit $HgCl_2$, als 1-Thiophthalid angesprochen werden kann.

Beim Versuch, aus 1-Thiophthalid und Anilin das S-Analoge des N-Phenylphthalimidins zu bekommen, mußten wir feststellen, daß bei dieser Umsetzung, die unter Rückfluß beim Siedepunkt des Anilins vor-

[1] *R. Kitamura*, J. pharm. Soc. Japan. **56**, 1, 11 (1934).
[2] *I. W. Grote*, J. Biol. Chem. **93**, 25 (1931).

genommen wurde[3], Schwefelwasserstoff entwich und nur N-Phenylphthalimidin erhalten werden konnte.

Wir führten die Reaktion auch in einem Bombenrohr (3 Stdn., 190° C) durch, wobei sich ein völlig anderes Bild ergab. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielten wir aus dem 1-Thiophthalid das 2-Thiophthalid. Im Bombenrohr war also Umlagerung von I in II eingetreten.

Es lag der Gedanke nahe, daß vielleicht II ein Zwischenprodukt der Phthalimidinbildung aus I und Anilin sein könnte.

Wir erhitzten daher 2-Thiophthalid mit überschüssigem Anilin unter Rückfluß. Es entwickelten sich zwar geringe Mengen H_2S, aber auch nach 12stdg. Reaktionszeit war nur Ausgangsprodukt vorhanden. Auch im Druckrohr mit Anilin auf 190° C erhitzt, wurde das eingesetzte 2-Thiophthalid nicht verändert, so daß 2-Thiophthalid nicht als Zwischenstufe der Phthalimidinbildung angesehen werden kann. Dagegen erhielten wir sowohl bei der Umsetzung von I als auch von II mit Anilin im Druckrohr bei 240° C N-Phenylphthalimidin. Dies steht im Einklang mit den Angaben von *J. Hessert*[3], der aus Phthalid mit Anilin im Druckrohr bei 220° C Phthalimidin erhielt.

Zur Vollständigkeit versuchten wir noch, N-Phenylphthalimidin mit H_2S und Anilin im Druckrohr reagieren zu lassen, um so eventuell eine rückläufige Reaktion zu I oder II zu erzwingen, hatten aber weder bei 190° C noch bei 240° C Erfolg.

Um die Rolle des Anilins bei dieser interessanten Umlagerung noch genauer überblicken zu können, ließen wir auch N-Methylanilin und N-Dimethylanilin unter denselben Bedingungen wie Anilin auf 1-Thiophthalid einwirken. Wir erhielten in allen Fällen das Ausgangsprodukt unverändert zurück.

Man kann diese Überführung von I in II als eine Thion-Thiolsäure-Tautomerie auffassen.

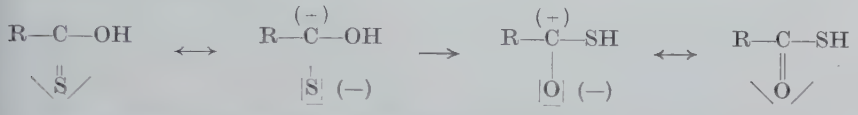
Die Thiocarbonsäuren, für die zwei tautomeren Formen, die Thion- (R—CS—OH) und die Thiol-Form (R—CO—SH) möglich sind, reagieren meist in der Thiolform[4], so daß nur diese tatsächlich zu existieren scheint. Stellt man die Ester der Thiocarbonsäuren durch Umsatz der Natriumsalze mit Alkyljodid her, so liegen auch diese nur als Thiolsäureester vor.

Man kennt aber verschiedene Thiocarbonsäureester auch in der Thionform, nur kann diese nicht in der obenerwähnten Weise dargestellt werden. Diese Thionsäureester sind äußerst instabil und werden bei weiteren Umsetzungsversuchen leicht unter Entschwefelung in normale Carbonsäureester übergeführt oder in Carbonsäure und H_2S gespalten.

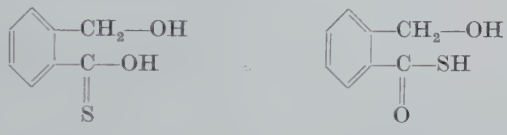
[3] *J. Hessert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1448 (1877); **11**, 239 (1878).
[4] *W. W. Crouch*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2926 (1952).

Nun weiß man aus Untersuchungen, die an Thio-diarylketonen durchgeführt wurden (Dipolmoment, Absorptionsspektren etc.), daß diese in polarisierter Form vorliegen dürften[5].

Überträgt man diese Anschauungen auf die Thiocarbonsäuren, so kann man die Leichtigkeit der Umlagerung der Thion- in die stabile Thiolform verstehen.



Man kann nun das 1-Thiophthalid als inneren Ester der o-Hydroxymethylphenylthionsäure (A), das 2-Thiophthalid als den der o-Hydroxymethylphenylthiolsäure (B) auffassen,



A B

und da die beiden Thiophthalide sehr stabile Verbindungen sind, kann an ihnen die Tautomerie der Thiocarbonsäuren besonders gut demonstriert werden.

Über weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus werden wir in Kürze berichten.

Experimenteller Teil

1. Umsetzung von Phthalid mit Phosphorpentasulfid

6,7 g Phthalid (0,05 Mol) in 150 ccm Xylol wurden mit 11,1 g P_4S_{10} (0,25 Mol, bezogen auf 1 S) 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, das Gemisch noch heiß filtriert, und aus dem Filtrat das Xylol mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand bestand nach dem Erkalten aus gelbgrünen Kristallen und braunrotem Öl; letzteres ließ sich durch Abpressen und Absaugen auf einer Filternutsche abtrennen. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol: 108—109°. Ausb. 4,5 g (66% d. Th.).

C_8H_6OS (I) Ber. Molgew. 150,2. C 63,97, H 4,03, S 21,34
Gef. (kryosk.) 148,6. C 63,89, 63,89, H 4,02, 4,20, S 22,08, 21,92

[5] *F. Bloch*, C. r. hebdomad. Acad. Sci. Paris **204**, 1342 (1937); **206**, 679 (1938).

Zur weiteren Strukturaufklärung wurde das Verhalten der Verbindung gegen Alkali geprüft. Das 2-Thiophthalid geht beim Erwärmen mit verd. Natronlauge in 2-Mercaptomethylbenzoesäure über. Wir erwärmten also auch die von uns erhaltenen Kristalle mit verd. wäßr. Kalilauge am Wasserbad, machten salzsauer und erhitzten so lange, bis kein Geruch nach Schwefelwasserstoff mehr wahrgenommen werden konnte. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Schwefels neutralisierten wir mit Natriumcarbonat und ätherten aus. Aus dem Ätherextrakt konnten wir reines Phthalid, Schmp. 73° C, erhalten. Im vorliegenden Produkt wurde also der Schwefel ohne Ringöffnung abgespalten, d. h. der Schwefel kann nur in der Thiocarbonylgruppe gebunden sein.

Wir versuchten nun den Nachweis der CS-Gruppierung nach *R. Kitamura*[1]. Wir versetzten die alkohol. Lösung der von uns erhaltenen Verbindung mit n/2 alkohol. KOH und einigen Tropfen Perhydrol und erwärmten. Nach Abkühlen und Ansäuern der Lösung mit Salzsäure erhielten wir mit Bariumchlorid einen Niederschlag von $BaSO_4$.

Zum weiteren Nachweis der CS-Gruppierung führten wir noch die Reaktion nach *Grote*[2] durch. Da die von uns erhaltene Verbindung in kaltem Wasser praktisch unlöslich ist, verwendeten wir für die Reaktion ein Gemisch von Wasser und Aceton und führten den Farbtest wie folgt durch: 5—10 mg der Substanz wurden in 2 –3 Tropfen Aceton gelöst, eine Spur Natriumbicarbonat, dann 1—2 Tropfen Wasser zugesetzt und nach Schütteln 1—2 Tropfen der Reagenslösung nach *Grote* zugeführt. Es trat sofort Grünfärbung auf, die nach Verdünnen mit 1 ccm Wasser zuerst nach Violett und dann nach Blau umschlägt. Nach kurzem Stehen fiel ein Niederschlag aus, die Lösung wurde wieder grün und verblaßte.

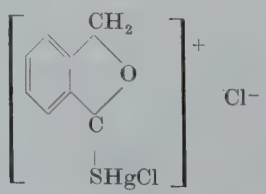
Auf Grund dieser Ergebnisse, der obenangeführten Analysenwerte und der völlig verschiedenen physikalischen Eigenschaften (Farbe, Schmelzpunkt) kann man die Verbindung wohl mit Sicherheit nur als 1-Thiophthalid ansehen.

Wir konnten überdies beobachten, daß unsere Verbindung mit Lösungen von Quecksilber(II)-chlorid schwerlösliche Niederschläge gibt. Die Bildung erfolgt schon in absol.-alkohol. Lösung, am günstigsten aber wird die Fällung mit Mercurichlorid in äther. Lösung (1 Teil $HgCl_2$ in 15 Teilen Äther) durchgeführt. Dabei bildet sich zuerst ein weißes Fällungsprodukt, das in Äther fast unlöslich ist. Das Produkt sieht unter dem Mikroskop nicht kristallin aus, zersetzt sich bei etwa 185° C, wobei es vorher rote Farbe annimmt.

Die Analyse des aus Äther gefällten Produktes ergab die Zusammensetzung $C_8H_6OS \cdot HgCl_2$, es enthält die Komponenten im molaren Verhältnis.

Ganz ähnliche Addukte mit $HgCl_2$ und $HgBr_2$ bilden sich auch aus Thioketonen[6, 7] als Komplexe. Sie haben präparative Bedeutung zur Abscheidung der Thioketone aus Gemischen.

Wahrscheinlich hat das vorliegende Produkt die Struktur:



[6] *F. Arndt* und *N. Nachtwey*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2406 (1923).
[7] *A. Simonis* und *A. Elias*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 768 (1916).

Viele der oben beschriebenen Komplexe lassen sich mit gesättigter Kaliumjodidlösung unter Rückgewinnung der ursprünglichen Verbindungen zersetzen. Dies gelang mit dem 1-Thiophthalidkomplex nicht. In Äther suspendiert und mit gesättigter wäßr. Kaliumjodidlösung behandelt, zersetzte er sich unter Abscheidung von HgS. Er verhält sich wie z. B. der $HgCl_2$-Komplex des Thiofluorenons[8].

2. Umsetzung von 1-Thiophthalid und Anilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g (0,054 Mol) frisch destilliertem Anilin so lange am Rückfluß auf 185° erhitzt, bis die anfangs reichliche Entwicklung von Schwefelwasserstoff aufhörte (5 Stdn.). Nach dem Erkalten schieden sich aus der Anilinlösung Kristalle aus, die mit verd. HCl gewaschen wurden und getrocknet 1,02 g gelblichweiße Blättchen vom Schmp. 165° ergaben. Das Filtrat wurde unter Rühren in 50 ccm 20-proz. HCl gegossen. Der ausfallende schwach rot gefärbte Niederschlag ergab, filtriert, getrocknet und aus absol. Äthylalkohol umkristallisiert, nochmals 0,7 g absolut schwefelfreie Kristalle (N-Phenylphthalimidin) wie oben.

$C_{14}H_{11}NO$. Ber. N 6,69. Gef. N 6,50.

Zur Reaktion mit Anilin war längeres Erhitzen am Rückfluß notwendig. Wurde nur 1 Min. mit Anilin im Proberohr erhitzt und dann in verd. HCl gegossen, so schied sich das unveränderte Produkt aus.

3. Umlagerung von 1-Thiophthalid mittels Anilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) 3 Stdn. im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Das flüssige, erkaltete Reaktionsgemisch war dunkelbraun und roch etwas nach Schwefelwasserstoff. Auf Zusatz von verd. HCl wurden daraus braunrote schmierige Kristalle gefällt, die im Vakuumexsikkator getrocknet wurden. Dann wurde in Äthanol aufgenommen, von geringfügigen blaugrünen Verunreinigungen filtriert und eingedunstet bzw. der Alkohol abgesaugt. Da das Produkt noch immer etwas rot gefärbt war, wurde es noch aus Tetrahydrofuran (mit Aktivkohlebehandlung) und dann aus heißem Wasser umkristallisiert. Es wurden so 1,65 g (82% d. Th.) rein weiße Nadeln erhalten. Schmp. 57—58° (II).

C_8H_6OS. Ber. S 21,34. Gef. S 20,98.

4. N-Phenylphthalimidin aus 1-Thiophthalid und Anilin

Die Reaktion wurde wie 3., aber bei 240° durchgeführt. Nach Abkühlen des Druckrohres kristallisierte noch im Rohr das N-Phenylphthalimidin aus, das nach Aufnehmen in Salzsäure in einer Ausb. von 94% gewonnen wurde. Aus Alkohol Schmp. 164°.

5. Umsetzung von 2-Thiophthalid und Anilin

2,0 g 2-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) 12 Stdn. am Rückfluß auf 185° erhitzt, wobei eine ständige geringfügige Entwicklung von Schwefelwasserstoff beobachtet wurde. Nach dem Erkalten wurde das flüssige Produkt in 50 ccm 20-proz. HCl aufgenommen und die ausfallenden schmierigen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 57—58°. 1,8 g unverändertes 2-Thiophthalid.

[8] *A. Schönberg* und *Th. Stolpp*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 3111 (1930).

Bei einem zweiten Versuch wurden 2,0 g 2-Thiophthalid (0,013 Mol) mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) im Druckrohr 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach Abkühlen und Aufarbeitung durch Eingießen in 20-proz. HCl wurde wieder das eingesetzte 2-Thiophthalid zurückgewonnen (95%).

Wurde wie bei obigem Versuch, aber bei 240° gearbeitet, so schieden sich nach dem Erkalten weiße Blättchen aus; nach Eingießen in 50 ccm 20-proz. HCl ergaben sich 2,45 g N-Phenylphthalimidin, Schmp. 164—165°; Ausb. 90% d. Th.

6. Umsetzung von N-Phenylphthalimidin + H_2S + Anilin

2,0 g N-Phenylphthalimidin (0,01 Mol) und 5,0 g Anilin (0,054 Mol) wurden in ein Druckrohr gefüllt und mittels eines langen Glasrohres durch einen doppelt durchbohrten Stopfen trockener Schwefelwasserstoff eingeleitet, wobei das Druckrohr am unteren Teil durch Kühlung mit Methanol-CO_2 auf —78° gekühlt wurde. Nach dem Abschmelzen wurde 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach Öffnen des Rohres entwich der unverbrauchte Schwefelwasserstoff. Das N-Phenylphthalimidin erwies sich als unverändert.

Wurde ein Versuch in analoger Weise, aber bei 240° durchgeführt, so erhielten wir dasselbe Ergebnis.

7. Umsetzung von 1-Thiophthalid und N-Monomethylanilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,8 g N-Monomethylanilin (0,054 Mol) 4½ Stdn. am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde in 50 ccm 20-proz. HCl gegossen, worauf sich ein dunkles Öl abschied. Die darüberstehende Lösung des salzsauren Amins wurde abgegossen und mit Wasser nachgewaschen. Aus dieser Lösung schied sich nach 1 Stde. eine geringe Menge 1-Thiophthalid aus.

Das dunkelbraune Öl erstarrte zu einem Sirup, der mit heißem Petroläther (Siedegrenzen 40—60°) extrahiert wurde. Der Extrakt gab nach Behandlung mit Aktivkohle 1,8 g 1-Thiophthalid, das durch Schmp. und $HgCl_2$-Addukt identifiziert wurde.

Bei einem zweiten Versuch wurden 5,0 g 1-Thiophthalid (0,033 Mol) und 7,05 g N-Monomethylanilin (0,066 Mol) 3 Stdn. im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Nach Abkühlen kristallisierte wieder das unveränderte 1-Thiophthalid aus (3,6 g), welches nach Öffnen des Rohres abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wurde; Schmp. 112—113°. Der Rest des Thiophthalids ergab sich durch Eingießen des Filtrates in verd. HCl.

8. Umsetzung von 1-Thiophthalid und N,N-Dimethylanilin

5,0 g 1-Thiophthalid (0,033 Mol) und 7 g N,N-Dimethylanilin (0,085 Mol) wurden 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde in verd. HCl gegossen und längere Zeit stehengelassen. Nach Filtration ergaben sich 4,2 g unverändertes 1-Thiophthalid.

Ein zweiter Versuch wurde wie oben durchgeführt, nur wurden die Komponenten 2½ Stdn. im Bombenrohr bei 190° erhitzt. Es resultierten 4,0 g unverändertes 1-Thiophthalid.

3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) und seine Umwandlungsprodukte

III. Mitteilung: Die Grignardreaktion zur Base $C_{19}H_{21}N$

Von

H. Bretschneider, W. Klötzer, W. Sachsenmaier und **M. Sander***

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

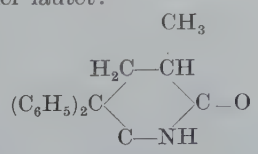
(Eingegangen am 1. Juli 1958)

Das in den vorigen Mitteilungen bereits bearbeitete 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat[1] wurde der Grignardreaktion mit Äthylmagnesiumbromid unterworfen. Die energische saure Hydrolyse des Reaktionsproduktes ergab eine Base $C_{19}H_{21}N$, welche auch aus den durch schonende Hydrolyse des Reaktionsproduktes erhältlichen zwei Zwischenstufen (III, IV) zugänglich gemacht werden konnte. Unter Berücksichtigung dieser Bildungsweisen kann für die Base $C_{19}H_{21}N$ die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenins-(1) oder die des doppelbindungsisomeren 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidins aufgestellt werden (VI bzw. VI a).

Das in üblicher Weise erhaltene amorphe Rohprodukt der Grignardreaktion von Äthylmagnesiumbromid mit 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) (I) liefert nach der energischen Hydrolyse mit Salz-

* Namen in alphabetischer Reihenfolge; auszugsweise vorgetragen auf dem XVI. Internationalen Kongreß für Reine und Angewandte Chemie, Paris 1957, von *W. Klötzer*.

[1] II. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 303 (1958). In der 1. Mitt. dieser Reihe [Mh. Chem. **89**, 292 (1958)] wurde die Formel XV versehentlich falsch wiedergegeben. Die richtige Formel lautet:



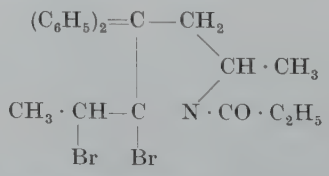
(XV)

säure eine im Hochvak. destillierbare Base der Bruttoformel $C_{19}H_{21}N$ (Vers. 1, 2). Isolierbare Vorstufen und Umwandlungsprodukte derselben, die in dieser und der folgenden Arbeit zur Beschreibung gelangen, führten zu der Annahme, daß der Base die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenins-(1) (VI) zuzuteilen sei, wobei aber manche Reaktionen[2] nur durch die Annahme eines tautomeren Reagierens im Sinne eines 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidins (VIa) verständlich sind.

Aus dem Rohprodukt des Grignardansatzes kann durch Kristallisation aus Äther eine basische, durch Säurebehandlung leicht partiell hydrolysierbare Verbindung der Bruttoformel $C_{22}H_{28}N_2O$ erhalten werden (Vers. 1, 3). Nach der Genese kann für diese Verbindung die Struktur eines Propionylamidoketimins (II) bzw. seines Cyclotautomeren (IIa) angenommen werden. Die offenkettige Struktur wird durch spektroskopische Befunde an der nahe verwandten Verbindung (III) nahegelegt[3]. Beide Tautomeren erklären die Bildung von zwei weiteren Umformungsprodukten der Verbindung (II) durch milde Säurebehandlung (Vers. 4). Es wird dabei eine Verbindung der Formel $C_{22}H_{27}NO_2$ (III) erhalten neben einer zweiten Verbindung (IV), deren Bruttoformel $C_{22}H_{25}NO$ für das Vorliegen einer um 1 Mol Wasser ärmeren Verbindung spricht. Die Verbindung (III) ist durch Behandlung mit Propionsäureanhydrid und Schwefelsäure in (IV) überführbar (Vers. 5).

Als Struktur für die um 1 Mol Wasser reichere Verbindung (III) ist laut IR-spektroskopischem Befund die eines Propionylaminoketons (III) anzunehmen[3].

Der Verbindung (IV) käme demnach die Formel eines 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidins zu. Der Nachweis der Doppelbindung in dieser Verbindung gelang zwar nicht durch katalytische Hydrierung, wohl aber durch die rasche Aufnahme von 1 Mol Brom unter Bildung eines in Tetrachlorkohlenstoff unlöslichen, amorphen Zwischenproduktes der vermutlichen Formel:



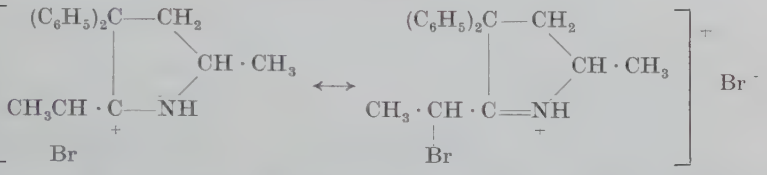
Dieses geht durch die Behandlung mit Alkohol (unter vermutlicher alkoholytischer Abspaltung des Propionylrestes als Propionsäureäthyl-

[2] Vgl. folgende Mitt., Mh. Chem.

[3] Wir danken den Herren *F. W. Holly*, *N. R. Trenner* und *R. W. Walker* (Merck, Sharp & Dohme, Rahway [N. J.] USA) für die Aufnahme und Diskussion der Spektren.

ester) in einen kristallisierten Dibromkörper der Formel $C_{19}H_{21}Br_2N$ (V) über (Vers. 6). Als Konstitutionsformel ist neben der homöopolaren Struktur (V) (siehe Formelübersicht) auch eine heteropolare (Va) zu diskutieren,

(Va)

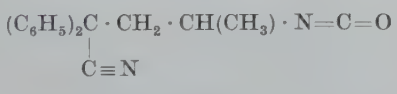


deren Stabilität durch die Mesomerie des Ions erklärbar ist und für welche die sofortige Bildung von AgBr mit alkohol. Silbernitratlösung spricht.

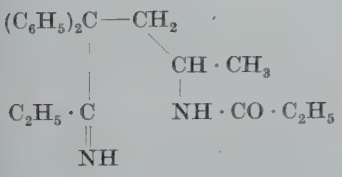
Überführung der Zwischenprodukte (III, IV, V) in das 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenin-(1) (VI) bzw. 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidin (VI a).

Alle drei obengenannten Verbindungen lassen sich in das Diphenylpyrrolenin (VI) bzw. Diphenylpyrrolidin (VIa) überführen; das Propionylaminoketon (III) und sein Dehydratationsprodukt (IV) durch Mineralsäurebehandlung, die Dibromverbindung (V) durch Behandlung mit Natriumjodid in Aceton (Vers. 7, 8, 9).

Formelübersicht

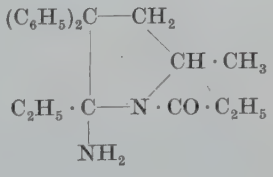


(I)

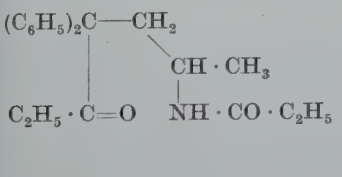


(II)

bzw.

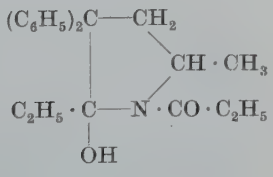


(II a)

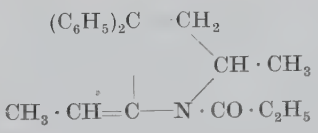


(III)

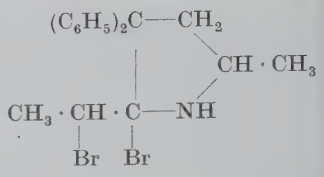
bzw.



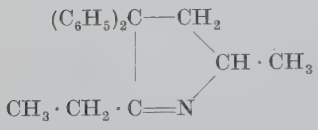
(III a)



(IV)

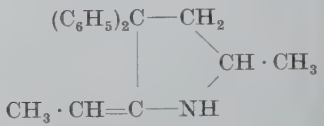


(V)



(VI)

bzw.



(VIa)

Experimenteller Teil[4]

Vers. 1: *Reaktion von Äthylmagnesiumbromid mit 3.3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat (I)*[1]. Das aus 25 g 3.3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure auf beschriebene Weise über das Säurechlorid hergestellte und auf der Nutsche abgepreßte Säureazid wird in 250 ccm auf 0° abgekühltem Toluol aufgenommen, wobei sich Wasser abscheidet, das im Scheidetrichter abgetrennt wird. Die Toluollösung wird mit ca. 10 g Na_2SO_4 versetzt und 1 Stde. im Eisschrank stehen gelassen. Die vom Sulfat durch ein toluolfeuchtes Filter abfiltrierte Lösung wird in einem 500 ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler und $CaCl_2$-Verschluß langsam erwärmt. Bei ca 55° setzt allmählich die Stickstoffentwicklung ein. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 20 Min.) erhitzt man weiter und hält die Lösung 1 Stde. im gelinden Sieden.

Inzwischen bereitet man auf übliche Weise eine Grignard-Lösung aus 12.8 g Magnesiumspänen, 58.5 g Äthylbromid und 140 ccm absol. Äther. Darauf tropft man unter Rühren die Toluollösung des Isocyanates in der Kälte zur Grignardlösung zu. Nach Zugabe der Lösung erwärmt man langsam am Wasserbad und destilliert den Äther unter Feuchtigkeitsschutz ab, bis am siedenden Wasserbad fast nichts mehr übergeht und die Temperatur im Dampfraum auf ca. 100° gestiegen ist. Nun vertauscht man den absteigenden Kühler wieder mit einem Rückflußkühler, das Wasserbad mit einem Ölbad und hält die Reaktionslösung unter Rühren 2 Stdn. im gelinden Sieden (Badtemperatur 120—130°).

Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit eiskalter gesättigter NH_4Cl-Lösung vorsichtig zerlegt und die Schichten getrennt. Die Toluolschicht, die nötigenfalls noch mit Toluol, Benzol oder Äther verdünnt werden kann, wird zweimal mit NH_4Cl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, wobei 17—20 g eines klaren gelben Öles zurückbleiben.

Vers. 2: *Energische Hydrolyse des Grignard-Rohproduktes zu (VI, VIa).* Der ölige Rückstand aus Vers. 1 wird mit 50 ccm konz. HCl unter Rühren rückflußgekocht, wobei der Großteil der Substanz in Lösung geht. Nach 2 Stdn. kühlt man ab, versetzt mit ca. 100 ccm Wasser und dekantiert die

[4] Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt.

wäßrige Lösung von dem an der Kolbenwand haftenden harzigen Rückstand. Eventuell mitgehende ölige Substanz kann durch Filtration oder Ausäthern entfernt werden. Die klare, wäßrig-saure Lösung wird mit Lauge alkalisch gemacht, wobei sich die Base als Öl abscheidet. Das Öl wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vak. destilliert ($Sdp._{0,3}$ 135—140°). Ausb. 10,5 g (44,5%, berechnet auf Cyansäure). Zur Analyse wird die Base (VI, VI a) aus Petroläther (Sdp. 30—40°) umgelöst und zeigt dann einen Schmp. von 47—51°.

$C_{19}H_{21}N$. Ber. C 86,64, H 8,04, N 5,32. Gef. C 86,58, H 7,94, N 5,52.

Vers. 3: *Isolierung der Ketiminoverbindung (II bzw. II a) aus dem Rohprodukt der Grignardreaktion.* Aus einem zweiten, wie im Vers. 1 angegeben, ausgeführtem Ansatz wurden 22,4 g Rohprodukt (gelbes Öl) erhalten. Das Rohprodukt wird mit ca. 50 ccm Äther versetzt und durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Nach der Filtration erhält man 13,3 g rohe Ketiminoverbindung (II, II a); durch Umlösen aus Äther steigt ihr Schmp. auf 105—115° an.

$C_{22}H_{28}N_2O$ (336,46). Ber. N 8,33. Gef. N 8,21.

Die potentiometrische Titration ergibt einen Gehalt an basischem Stickstoff von 4,72% und ein Molgewicht von 339,9 entsprechend der Struktur (II bzw. II a).

Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, gut löslich jedoch in kalter verd. Salzsäure und organischen Lösungsmitteln. Beim Erwärmen der salzsauren Lösung scheiden sich ölige Produkte ab. Beim Alkalisieren der wäßrigen sauren Mutterlauge kann Ammoniak nachgewiesen werden. Durch Erhitzen von (II) mit Natronlauge kann kein Ammoniak in Freiheit gesetzt werden (Ketiminstickstoff).

Vers. 4: *Partial-Hydrolyse der Ketiminoverbindung (II, II a) zur Ketoverbindung (III, III a) und zum Propionylolefin (IV).* 13 g Ketimin (II, II a) werden mit verd. Salzsäure (4 ccm konz. HCl + 40 ccm Wasser) genau 4 Min. zum Sieden erhitzt. Die ausgeschiedene ölige Fällung wird nach dem Erkalten in Äther gesammelt und der Äther nach dem Trocknen abdestilliert. Der Rückstand (12,7 g öliges Produkt) wird mit 100 ccm Petroläther versetzt und durch Reiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 6,0 g (46% d. Th.) rohes N-Propionylamidoketon (III, III a) welches, aus 80%igem Alkohol umgelöst, bei 129—131° schmilzt.

$C_{22}H_{27}NO_2$. Ber. C 78,30, H 8,07, N 4,15. Gef. C 78,22, H 8,23, N 4,22.

Die Petroläthermutterlauge wird auf ca. 20 ccm eingeengt. Beim Stehen im Eisbad tritt Kristallisation ein. Man erhält so 3,1 g (25% d. Th.) rohes 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidin (IV); es schmilzt nach Umlösen aus 80%igem Methanol bei 96°.

$C_{22}H_{25}NO$. Ber. C 82,72, H 7,89, N 4,38. Gef. C 83,00, H 7,81, N 4,37.

Die Verbindung gibt gelbe Tetranitromethanreaktion und addiert Brom in der Kälte.

Vers. 5: *Umwandlung von (III bzw. III a) in (IV).* 6 g (III) werden mit 15 ccm Propionsäureanhydrid und 4 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stde. rückflußerhitzt. Nach dem Abdestillieren des Propionsäureanhydrids im

Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung sauer und alkalisch gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Man erhält so 4,4 g 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidin (IV), welches aus 80%igem Methanol umgelöst, bei 96° schmilzt und mit der im Vers. 4 erhaltenen Verbindung (IV) ident ist.

Vers. 6: *Umsatz von (IV) mit Brom zu (V).* 0,64 g (IV) (0,002 Mol) werden in 5 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,32 g Brom (0,002 Mol) in 4 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt. Die Bromlösung wird unter Abscheidung einer gelben öligen Substanz sofort entfärbt. Nach 15 Min. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 2,5 ccm absol. Alkohol gelöst. Die Lösung wird 15 Min. zum Sieden erhitzt und dann 3 Stdn. bei 20° belassen. Die alkohol. Lösung wird mit 60 ccm Äther versetzt. Nach Stehen über Nacht im Eisbad haben sich 0,45 g rohe Dibromverbindung (V) abgeschieden. Zur Reinigung wird aus Alkohol/Äther umgefällt (Zersp. 175—185° unter Rotfärbung).

$C_{19}H_{21}Br_2N$ (423,2). Ber. C 53,92, H 5,00, N 3,31, Br 37,76.
Gef. C 53,94, H 5,04, N 3,48, Br 38,25.

Die Verbindung ist in Alkohol gut löslich, jedoch unlöslich in apolaren Lösungsmitteln (Äther, Benzol). Die alkohol. Lösung von (V) scheidet mit alkohol. Silbernitratlösung sofort Silberbromid ab.

Vers. 7: *Darstellung der Base $C_{19}H_{21}N$ (VI bzw. VI a) aus (III).* 3,4 g (III) werden mit 20 ccm konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt, wobei nach wenigen Min. Verflüssigung und nach 45 Min. klare Lösung eintritt. Durch Verdünnen mit 20 ccm Wasser und Kühlen auf 0° lassen sich 0,7 g Startmaterial (III) rückisolieren. Die Mutterlauge wird mit Pottasche alkalisiert und ausgeäthert. Der Ätherauszug hinterläßt 1,3 g sehr reine Base $C_{19}H_{21}N$ (VI bzw. VI a), welche durch Mischprobe identifiziert wird.

Vers. 8: *Darstellung der Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a) aus (IV).* 0,4 g (IV, Schmp. 96°) werden mit 15 ccm Eisessig/Salzsäure (6%ig) 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit wird mit 50 ccm Wasser verdünnt, wobei eine klare Lösung resultiert, welche mit Pottasche alkalisiert wird. Die ausgefallene Base wird in Äther gesammelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 0,3 g Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a) vom Schmp. 45°; identifiziert durch Mischprobe.

Vers. 9: *Umwandlung des Dibromkörpers (V) in die Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a).* 0,2 g Dibromkörper (V) werden in 5 ccm Aceton suspendiert und mit 0,3 g Natriumjodid in 5 ccm Aceton versetzt, wobei der Ansatz unter Jodausscheidung dunkelbraun wird. Nach kurzem Erwärmen auf 50° läßt man 30 Min. bei 20° stehen, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und verteilt zwischen 10 ccm Äther und 10 ccm Wasser. Die äther. Schicht wird zur Entfärbung mit Natriumbisulfitlösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben ca. 0,1 g Base $C_{19}H_{21}N$, welche durch Mischprobe identifiziert wird (Schmp. 45—50°).

Über die Synthese des Hexahydrophenthiazins

Von

O. Hromatka, J. Augl, M. Vaculny und H. Petrousek

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 8. Juli 1958)

Es wurden zahlreiche Versuche beschrieben, das bisher unbekannte Hexahydrophenthiazin zu synthetisieren. Während diese Versuche erfolglos blieben, erhielten wir bei der Nacharbeitung einer von *K. Fujii*[1] veröffentlichten Vorschrift zur Darstellung von Tetrahydrophenthiazin nicht diese Verbindung, sondern erstmals Hexahydrophenthiazin.

Wie wir schon früher[2] zeigen konnten, ist die von *Culvenor* und Mitarbeitern[3] und *Cauquil* und Mitarbeitern[4] als Hexahydrophenthiazin (I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (II).

In der Zwischenzeit wurden diese Ergebnisse von *F. Asinger* und Mitarbeitern[5] bestätigt.

Es sei übrigens bemerkt, daß *F. Muth*[6] in den breitgefaßten Patentansprüchen auch das Hexahydrophenthiazin, über das zu diesem Zeitpunkt noch keine Literatur vorlag, als Ausgangsmaterial anführt. Wir bezweifeln, daß *Muth* diese Verbindung je in Händen hatte.

---

[1] *K. Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 352 (1957); Chem. Abstr. **51**, 12101 f (1957).

[2] *O. Hromatka, M. Vaculny, H. Petrousek* und *F. Grass*, Mh. Chem. **88**, 307 (1957).

[3] *C. C. J. Culvenor, W. Davies* und *N. S. Heath*, J. Chem. Soc. London **1949**, 278, 282.

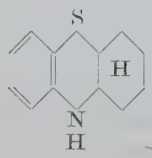
[4] *G. Cauquil, H. Barrera* und *R. Barrera*, Bull. soc. chim. France **1950**, 1276.

[5] *F. Asinger, M. Thiel* und *H. Kaltwasser*, Ann. Chem. **606**, 67 (1957).

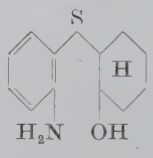
[6] *F. Muth*, Gen. Anilin Works Inc., USP 1 867 863; Chem. Zbl. **1932**, II, 2738.

Wir haben selbstverständlich sofort mit Versuchen begonnen, wirkliches Hexahydrophenthiazin zu synthesieren. Dabei traten aber unerwartete Schwierigkeiten auf und es gelang uns lange Zeit nicht, zum Ziel zu kommen. Da uns jedoch bekannt ist, daß sich mehrere Arbeitskreise mit der Synthese der Verbindung beschäftigen, sollen ausnahmsweise auch die bei uns negativ verlaufenen Versuche angeführt werden, damit Doppelarbeit erspart wird.

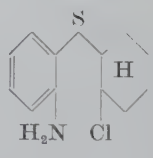
Zuerst wurden Versuche unternommen, den Ringschluß durch Erhitzen von Verbindung II bis zu ihrem Siedepunkt zu erreichen; doch wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten.



I



II

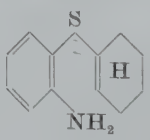


III

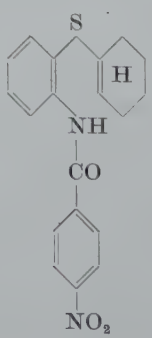
Die Behandlung von II mit H_2SO_4, $ZnCl_2$ und H_3PO_4 unter Variation der Versuchsbedingungen führte nicht zum Ziel.

Mit $POCl_3$ lieferte Verbindung II bis zu einer Reaktionstemperatur von 150° lediglich 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (III). Bei Temperaturen von 200° wurde ein nicht identifizierbares, niedrig siedendes Öl in sehr geringer Ausbeute erhalten.

Bei Verwendung von P_2O_5 erhielten wir in geringer Ausbeute ein öliges Produkt, dessen Analysen auf die Bruttoformel des Hexahydrophenthiazins stimmten. Dieses Produkt ließ sich jedoch diazotieren und mit β-Naphthol kuppeln, was auf ein primäres Amin hinwies. Das IR-Spektrum zeigte zwei ν-NH-Banden und eine C=C-Bande. Es handelte sich also um eine isomere, nicht ringgeschlossene Verbindung. Die Lage der C=C-Bindung haben wir nicht untersucht. Auf Grund des negativen induktiven Effektes, den das Schwefelatom auf das benachbarte C-Atom



IV



V

ausübt, erachten wir die Abspaltung eines Protons an dieser Stelle für wahrscheinlich und bevorzugen Formel IV. Durch Variierung der Reaktionszeit und des Lösungsmittels konnten die Ausbeuten nicht wesentlich verbessert werden. Von Verbindung IV konnte ein kristallisiertes p-Nitrobenzoylderivat hergestellt werden, dessen Analysen und IR-Spektren auf die Verbindung der Formel V stimmen.

Langlet[7] war es gelungen, ein Dihydrobenzthiazin enthaltendes Öl aus o-Aminothiophenol und 1,2-Dibromäthan in alkohol. KOH zu erhalten. *Culvenor*[3] hatte angegeben, daß aus Cyclohexensulfid mit Chlor in Chloroform 1,2-Dichlorcyclohexan gebildet und dieses mit o-Aminothiophenol und KOH in Hexahydrophenthiazin übergeführt worden sei.

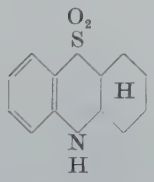
Wir konnten feststellen, daß sich bei der Reaktion von o-Aminothiophenol mit 1,2-Dibromhexan in alkohol. KOH das durch seinen Geruch nachweisbare Cyclohexadien sowie das durch Oxydation entstandene o,o'-Diamino-diphenyl-disulfid, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde, bildeten. Für eine Synthese des Hexahydrophenthiazins war diese Reaktion ungeeignet.

Weitere Versuche gingen von 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenylsulfid (III)[2] aus.

Bei Behandlung dieser Verbindung mit 50-proz. alkohol. KOH erhielt man durch Substitution von Cl gegen OH Verbindung II zurück, die durch Mischschmelzpunkt und Analyse identifiziert wurde. Bei Versuchen mit Pyridin und K_2CO_3 als HCl-Akzeptoren, wurde durch Analyse des erhaltenen Produktes vor seiner Destillation im Hochvak. festgestellt, daß bei einer Reaktionsdauer von 7 Stdn. ca. 50% HCl abgespalten worden waren. Nach der Hochvakuum-Destillation erhielt man eine sehr geringe Menge eines Öls, das im IR-Spektrum zwar CH_2-Banden von der erwarteten Intensität zeigte, aber nur in wesentlich geringerer Intensität eine ν-NH-Bande neben einer noch viel schwächeren zweiten.

Danach war zwar das Vorhandensein von Hexahydrophenthiazin im Reaktionsprodukt möglich, mindestens gelang aber seine Isolierung nicht.

Durch Erhitzen von 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon auf 210 bis 230° war es uns gelungen, Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (VI)[8] darzustellen.



VI

[7] *N. A. Langlet*, Bihang Svenska Vet. — Akad. Handlingar **22**, II, 8 (1897); (Beilstein, 4. Aufl., XXVII, 34).

[8] *O. Hromatka, J. Augl* und *K. Wiltschke*, Mh. Chem. **89**, 418 (1958).

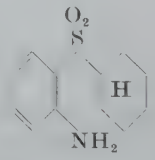
Die Übertragung dieser Reaktion auf 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid gab kein Hexahydrophenthiazin. Bei der Erhitzung der Verbindung IV für sich oder in Verdünnungsmitteln spaltete sich bereits bei 140°, allerdings in geringer Menge, HCl ab. Die Reaktionsprodukte wurden bisher noch nicht identifiziert.

Auch die Erhitzung des Hydrochlorids der Verbindung IV bis auf 185° wurde untersucht. Neben ca. 1 Mol HCl wurde in der Vorlage ein leicht flüchtiges Öl gewonnen. Aus dem alkalisch gemachten und mit Äther extrahierten Rückstand wurden bei Destillation im Hochvak. Kristalle vom Schmp. 182—184° erhalten, die durch Mischschmelzpunkt als Phenthiazin identifiziert wurden. Hingegen entstand kein isolierbares Hexahydrophenthiazin.

Bei der hohen Temperatur der Reaktion war vermutlich ein als Zwischenprodukt entstandenes Hexahydrophenthiazin von Wasserstoff-Akzeptoren zu Phenthiazin dehydriert worden.

Während es *Fusco* und *Palazzo*[9] gelungen war, β-Chloräthyl-o-nitrophenyl-sulfon mit $SnCl_2$ und HCl in Dihydro-1,4-benzthiazin-1-dioxyd zu verwandeln, gelang es uns nicht, 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid in Hexahydrophenthiazin überzuführen.

Bordwell und *McKellin*[10] haben Reduktionen von Sulfonen zu Sulfiden mittels $LiAlH_4$ bei höherer Temperatur beschrieben. Als wir jedoch versuchten, Verbindung VI mit $LiAlH_4$ in Dibutyläther zum Hexahydrophenthiazin zu reduzieren, trat statt der erwarteten Reduktion der SO_2-Gruppe eine hydrierende Spaltung des Heterocyclus unter Bildung von Cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VII) ein.



VII

Die Konstitution von VII wurde durch Analysen, das Auftreten zweier ν-NH-Banden im IR-Spektrum, die nach Lage und Intensität mit anderen aromatischen Aminosulfonen übereinstimmen und endlich durch Diazotieren der aromatischen Aminogruppe und Kuppeln mit β-Naphthol sichergestellt.

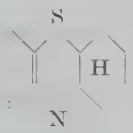
Wir versuchten weiterhin, 2-Oxocyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid[8] der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle zu unterwerfen. Wir hatten gehofft, daß die Nitrogruppe trotz der vergiftenden Wirkung des Sulfid-

[9] *R. Fusco* und *G. Palazzo*, Gazz. chim. ital. **81**, 735 (1951).

[10] *F. G. Bordwell* und *W. H. McKellin*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2251 (1951).

Schwefels leicht zu hydrieren wäre. Es wurde aber kein Wasserstoff aufgenommen.

K. Fujii[1] beschrieb die Darstellung des Tetrahydrophenthiazins (VIII) aus Natrium-o-aminothiophenolat und 2-Chlorcyclohexanon.



VIII

In der Erwartung, daß sich diese Verbindung mit $LiAlH_4$ leicht zum Hexahydrophenthiazin hydrieren lassen würde, arbeiteten wir die Vorschrift von *Fujii* nach. Wir erhielten aber nicht das von ihm beschriebene ölige Tetrahydrophenthiazin, sondern — wenn auch in geringer Ausbeute — Kristalle vom Schmp. 100—101°.

Diese Verbindung erwies sich nach ihren Analysenwerten als Hexahydrophenthiazin. Die IR-Spektren gaben eine einzige ν-NH-Bande und keine Bande für eine isolierte C=C-Bindung. Wäre die Verbindung Tetrahydrophenthiazin, müßte bei der von *Fujii* angegebenen Formel VIII die ν-NH-Bande fehlen, bei einer tautomeren Enaminformel eine isolierte C=C-Bande vorhanden sein. Mit *Dukes* Reagens[11] wurde eine sekundäre Aminogruppe nachgewiesen.

Es war also bei der von *Fujii* beschriebenen Reaktion vermutlich durch o-Aminothiophenol eine Hydrierung des Tetrahydrophenthiazins eingetreten und auf diese Weise unseres Wissens erstmals Hexahydrophenthiazin isoliert worden.

Wir danken Herrn *K. Wiltschke* für die Aufnahmen der IR-Spektren.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *I. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitäts-Instituts ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Ringschlußversuche mit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid unter H_2O-Abspaltung.

Die in der Tabelle 1 angeführten Versuche wurden wie folgt aufgearbeitet: Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft, mit wäßr. KOH bzw. Na_2CO_3-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde getrocknet und im Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde der Hochvak.-Destillation unterworfen. Die hier behandelten Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektrographen, Modell 12 C/112, aufgenommen, sie werden in der Dissertation von Herrn *K. Wiltschke* veröffentlicht werden.

[11] *F. R. Duke*, Ind. Engn. Chem., Analyt. Ed. **17**, 196 (1945).

Tabelle 1

Ansatz	Reaktionszeit und Temperatur	Erhaltenes Produkt	Analyse
Verb. II	Siedetemp.	Ausgangsprodukt	Mischschmp.
0,5 g II, 0,3 g P_2O_5 in 10 ml $CHCl_3$	3 Stdn. Rückfl.	Ausgangsprodukt	Mischschmp.
5,0 g II, 4,8 g P_2O_5 in 30 ml Xylol	1 Std. Rückfl.	gelbes Öl (IV) $C_{12}H_{15}NS$ Ber.: C 70,20 H 7,36 N 6,82	Gef.: C 70,14, 70,13 H 7,59, 7,59 IR-Spektrum: 2 ν-NH-Banden bei 3470 und 3370 cm^{-1}
2,2 g II, 2,0 g P_2O_5 in 150 ml Xylol	$^5/_4$ Stdn. Rückfl.	Ausgangsprod.	Mischschmp.
2,2 g II, 2,0 g P_2O_5 in 150 ml Xylol	4 Stdn. Rückfl.	gelbes Öl (IV)	Gef.: C 70,13, 70,15 H 7,35, 7,56 N 6,54, 6,61
6,8 g II, 6,0 g P_2O_5 in 450 ml Xylol weitere 6,0 g P_2O_5	4 Stdn. Rückfl. abdekantiert weitere 7 Stdn. Rückfl.	1,32 g gelbes Öl	höhere C-Werte geringere N-Werte als IV
4,0 g II, 3,0 g $POCl_3$	1 Std. auf 60°, dann 3 Stdn. auf 200°	15% d. Th., gelbes Öl (IV)	Gef.: C 70,07, 69,85 H 7,29, 7,22 N 6,69, 6,57
4,0 g II, 3,0 g $POCl_3$	3 Stdn. auf 100°	Öl	stark Cl-hältig, keine brauchb. Analysen
4,0 g II, 3,0 g $POCl_3$	3 Stdn. auf 150°	Öl	stark Cl-hältig, keine brauchb. Analysen
2,8 g II, 1,5 g $POCl_3$	2 Stdn. auf 190°	gelbes Öl	keine brauchbaren Analysen
0,5 g II, 0,5 g krist. Phosphorsäure in Xylol	3 Stdn. Rückfl.	Ausgangsprodukt	
0,5 g II, 3 ml konz. H_2SO_4	3 Stdn. Zimmertemp.	Kristalle, Schmp. 140°	keine brauchbaren Analysen
1,1 g II, 3,0 g $ZnCl_2$ in 10 ml absol. Xylol	3 Stdn. Rückfl.	nicht destillierbarer brauner Rückstand	

Zur Charakterisierung von Verbindung IV haben wir diese mit p-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt:

Cyclohexenyl-(p-nitrobenzoylamino)phenyl-sulfid (V)

0,3 g von Verbindung IV in 15 ml absol. Xylol gelöst, mit 0,3 g p-Nitrobenzoylchlorid in 15 ml Xylol versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Xylol im Vak. abgedampft und mehrmals aus wenig Aceton umkristallisiert. Man erhielt Kristalle vom Schmp. 131,5—132,5°.

$C_{19}H_{18}N_2O_3S$. Ber. C 64,39, H 5,12, N 7,90.
Gef. C 64,62, H 5,25, N 7,39.

IR-Spektrum in CCl_4-Lösung, 0,1 M/l: eine ν-NH-Bande bei 3333 cm^{-1} und eine N—C=O-Bande bei 1684 cm^{-1}.

2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (III)

16,0 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid wurden in 100 ml Eisessig, 60 ml konz. HCl mit 47,0 g $SnCl_2 \cdot 2\,H_2O$ ¾ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde filtriert, mit der vierfachen Menge H_2O versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde eingedampft. Es blieben 7,0 g eines Öls (a). Die wäßr. Lösung wurde alkalisch gemacht und ebenfalls mit Äther extrahiert. Es blieben 4,22 g eines festen Produktes (b), das sich nach Umkristallisieren aus Petroläther mit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenylsulfid (II) identisch erwies. Mischschmp. gab keine Depression.

$C_{12}H_{17}NOS$. Ber. C 64,53, H 7,67.
Gef. C 64,50, H 7,57.

3,9 g des Öls (a) wurden in 50 ml Xylol mit 3,9 g p-Nitrobenzoyl-chlorid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Xylols blieb ein fester Rückstand, der nach Umkristallisation aus Aceton Kristalle vom Schmp. 140—141,5° lieferte, deren Mischschmp. mit 2-Chlorcyclohexyl-o-(p-nitrobenzoylamino)-phenyl-sulfid[2] keine Depression gab.

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3S$. Ber. C 58,38, H 4,90, Cl 9,07.
Gef. C 58,38, 58,36, H 4,86, 4,91, Cl 9,25, 9,17.

Ringschlußversuche mit 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid durch Abspaltung von HCl

Die Aufarbeitung der in Tabelle 2 angeführten Versuche geschah auf die gleiche Weise, wie bei den in Tabelle 1 beschriebenen. Die thermische Zersetzung des 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfids wurde unter Durchleiten von N_2 durchgeführt, um den freiwerdenden Chlorwasserstoff auszutreiben bzw. um eine eventuelle Luftoxydation zu verhindern.

Cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VII)

1,27 g Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd[8] wurden in 150 ml absol. Dibutyläther aufgeschlemmt. Nachdem 1,0 g (4,8 M) $LiAlH_4$ zugegeben worden waren, wurde die Lösung 19 Stdn. auf 120—130° gehalten. Hierauf wurde mit 1 ml Wasser und 2 ml 2 n NaOH zersetzt und vom ausgeschiedenen $Al(OH)_3$ abfiltriert. Die Ätherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. abgedampft, wobei sich weiße Kristalle abschieden. Nach Umkristal-

Tabelle 2

Ansatz	Reaktionszeit und Temperatur	Erhaltenes Produkt	Analyse
4,0 g III, 1,5 g KOH in 30 ml 50-proz. Alkohol	$4^1/_2$ Stdn. Rückfl.	25% d. Th. Verb. II $C_{12}H_{17}NOS$ Ber.: C 64,53 H 7,67	Mischschmp. Gef.: C 64,70 H 7,63
7,5 g III, 25 ml Pyridin, 5,0 g K_2CO_3	$4^1/_2$ Stdn. Rückfl., nach K_2CO_3-Zusatz weitere 8 Stdn. Rückfl.	0,45 g Öl	keine brauchbaren Analysen
10,5 g III, in 35 ml Pyridin, 7,0 g K_2CO_3	2 Stdn. Rückfl., nach K_2CO_3-Zusatz weitere 1 Std. Rückfl.	gelbes Öl	IR-Spektrum: 1. ν-NH-Bande (3374 cm^{-1}, halbe Intensität gegenüber der CH_2-Bande) 2. ν-NH-Bande (3478 cm^{-1}; $^1/_5$ der Intensität der CH_2-Bande)
2,7 g III in 10 ml Pyridin, 2,0 g K_2CO_3	4 Stdn. Rückfl., nach K_2CO_3-Zusatz weitere 3 Stdn. Rückfl.	gelbes Öl	7.27% Cl, d. h. 50-proz. HCl-Abspaltung
9,0 g III	1 Std. 170-190°	braunes Öl	IR-Spektrum: zwei ν-NH-Banden
4,0 g III in 40 ml Benzin (Frakt. 160—170°)	20 Min. Rückfl.	HCl-Salz	keine brauchbaren Analysen
6,0 g III in 70 ml Tetralin und 1,2 ml Pyridin	1 Std. 170—190°	braunes Harz mit gelblichen Kristallen, Schmp. 170—180°	keine brauchbaren Analysen
4,0 g HCl-Salz von III (Öl)	55 Min. 160—184°	helles Öl mit Kristallen, zweimal aus Äthanol umkrist.; Schmp. 182—184° (Phenthiazin)	Mischschmp.

lisation aus Petroläther (Sdp. 60—70°) blieben 0,7 g (55% d. Th.) glänzend weiße Kristallnadeln (VII) vom Schmp. 129—131°.

$C_{12}H_{17}NO_2S$. Ber. C 60,22, H 7,14, N 5,85.
Gef. C 60,47, 60,41, H 7,02, 7,00, N 5,81, 5,98.

Zum Nachweis der aromatischen Aminogruppe wurde diazotiert und mit β-Naphthol gekuppelt, was eine intensive Rotfärbung ergab. Als ein weiterer Hinweis für die aromatische NH_2-Gruppe gilt das IR-Spektrum, dessen ν-NH-Banden in Lage und Intensität mit anderen aromatischen o-Aminosulfonen übereinstimmen.

IR-Spektrum in CCl_4-Lsg., 0,01 M/l: keine ν-OH-Bande, 3478 cm^{-1} und 3366 cm^{-1} ($\nu_{asymm.}$ und $\nu_{symm.}$ NH_2).

Hexahydrophenthiazin (I)

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden unter Einleiten von Stickstoff zu 3,7 g Na in 160 ml absol. Äthanol 20,0 g o-Aminothiophenol zugesetzt. Nach Erhitzen unter Rückfluß wurden 21,6 g 2-Chlorcyclohexanon zugetropft. Es wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich beim Stehenlassen über Nacht dunkelbraun und wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert, im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Der getrocknete Äther wurde abgedampft und der Rückstand bei 145—150 und 0,1—0,5 Torr destilliert. In der Vorlage sammelten sich 6,5 g eines von Kristallen durchsetzten Öls an. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man weiße Nadeln vom Schmp. 100—101°; diese sind leicht löslich in Äther und Aceton, weniger leicht in konz. HCl. Das Produkt gab eine positive Reaktion mit Dukes Reagens[11] auf sekundäre Amine.

$C_{12}H_{15}NS$. Ber. C 70,20, H 7,36, N 6,82, S 15,62.
Gef. C 70,26, 70,26, H 7,42, 7,44, N 6,75, 6,76, S 15,51, 15,41.

IR-Spektrum aufgenommen als Feststoff der Substanz, eingepreßt in KBr: keine ν-OH-Bande; eine starke ν-NH-Bande bei 3360 cm^{-1}; keine isolierte C=C-Bande, die um 1650 cm^{-1} auftreten müßte. Dieses Spektrum wurde auf einem IR-Spektrographen Perkin-Elmer, Mod. 21, mit CaF_2-Prisma aufgenommen.

Über das Verhalten von Metall-Äthylendiamintetraessigsäure-Komplexen an Anionenaustauschersäulen; II. Thorium-Komplexe

Von

M. Wald und **T. Schönfeld**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 27. Juni 1958)

Mit Hilfe des Radioelementes ^{234}Th (UX_1) wurde das Verhalten trägerfreier Mengen von Äthylendiamintetraessigsäure-Komplexen des Thoriums an Säulen des stark basischen Anionenaustauschers Dowex 1 untersucht. Die Elutionsgeschwindigkeit des Radioelementes wurde an nitratbeladenen Austauschersäulen und an Austauschersäulen bestimmt, die mit Äthylendiamintetraacetat (ÄDTA, H_2Y^{2-}) beladen waren. Durch Versuche mit verschiedenen Elutionslösungen (Änderung von pH, Nitrat- und ÄDTA-Konzentration) wurde die Verteilung der Th-ÄDTA-Komplexe zwischen Lösung und Austauscher näher untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß im untersuchten pH-Bereich 3,1—8,8 Thorium-ÄDTA-Komplexe mit den Ladungszahlen — 1, — 2 und — 3 für die Aufnahme in den Austauscher maßgeblich sind. Im Vergleich zu anderen bisher untersuchten Metall-ÄDTA-Komplexen werden die Th-Komplexe sehr stark aufgenommen. Es dürfte sich bei ihnen um Komplexe handeln, die je ein Thoriumion und zwei ÄDTA-Ionen enthalten ($ThH_3Y_2^-$, $ThH_2Y_2^{2-}$ und $ThHY_2^{3-}$).

Für radiochemische Trennungen ist die besonders starke Aufnahme der Thorium-ÄDTA-Komplexe von Interesse, da sie eine einfache Abtrennung von anderen, ebenfalls ÄDTA-Komplexe bildenden Elementen ermöglicht.

In Fortführung einer früheren Arbeit[1] wurde die Aufnahme von Thorium-ÄDTA-Komplexen durch stark basische Anionenaustauscher untersucht. Ursprünglich geschah dies in der Erwartung, Angaben über die Aufnahme neutraler ÄDTA-Komplexe (ThY) zu erhalten. Die schon

bei den ersten Versuchen beobachtete sehr starke Aufnahme in den Austauscher zeigte jedoch, daß das Adsorptionsverhalten unter unseren Arbeitsbedingungen im wesentlichen durch das Auftreten anionischer Komplexe bestimmt wird. Die erhaltenen Versuchsergebnisse liefern daher vor allem Aussagen über das Verhalten dieser Komplexe.

Arbeitsmethodik

1. Hinsichtlich des Austauschers (Dowex 1-X 4, 200–400 mesh), seiner Vorbehandlung, der Anordnung und des Querschnittes der Austauschersäulen und der Aktivitätsmessung an den Eluat-Fraktionen gelten die Angaben unserer früheren Veröffentlichung[1].

2. An der Säule zurückbleibende Radioelemente wurden durch Abtasten der Säule (im Glasröhrchen) mit einem Glocken-Zählrohr festgestellt, das mit einer Schlitzblende aus Blei versehen war (Spaltbreite etwa 2 mm).

3. Das Radioelement Thorium 234 (UX_1) wurde aus Uranylnitrat nach der von *Dyrssen*[2] angegebenen Methode trägerfrei abgetrennt. Der bei dieser Methode nach dem Entfernen von Oxalsäure durch Sublimation verbleibende uranfreie Thorium-Rückstand wurde mit Salpetersäure aufgenommen und die so erhaltene Lösung des ^{234}Th wieder zur Trockene eingedampft. Dieser Rückstand wurde dann mit der Elutionslösung aufgenommen.

^{234}Th (Halbwertszeit 24,1 Tage) ist ein β-Strahler mit der sehr geringen maximalen Energie von 0,19 MeV; die Strahlung des Radioelementes wird daher auch mit dünnfenstrigen Zählrohren nur mit geringer Ausbeute gemessen. Das Produkt seines radioaktiven Zerfalls, ^{234}Pa (UX_2), ist jedoch ebenfalls β-aktiv und zwar mit einer Halbwertszeit von 1,17 Min. und einer max. Strahlungsenergie von 2,3 MeV. In etwa 10 Min. bildet sich also aus dem ^{234}Th die Gleichgewichtsmenge ^{234}Pa nach, so daß für die Bestimmung des ^{234}Th die gut meßbare β-Strahlung des ^{234}Pa herangezogen werden kann. (Das Kernisomere UZ des ^{234}Pa wird nur in sehr geringer Menge gebildet und braucht daher hier nicht berücksichtigt zu werden.)

4. Nach mehrmaligem Schütteln mit der Lösung, die in dem betreffenden Versuch für die Elution vorgesehen war, wurde der Austauscher zur Bildung der Säule in das Röhrchen gespült. Die Länge der Säulen betrug 6–13 cm. Die Säulen wurden dann noch mit der Elutionslösung vorgespült, ^{234}Th in der entsprechenden Elutionslösung aufgesetzt und eluiert. Alle hier berichteten Elutionsversuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Aus dem Zeitpunkt des Auftretens des ^{234}Th im Eluat bzw. aus seiner Verschiebung in der Säule wurden die Verteilungskoeffizienten D (Verhältnis der Volumskonzentrationen in Austauscher und Lösung) für Thorium nach den bekannten Formeln[1, 3] und unter der Annahme $i = 0{,}4$ (vgl.[1]) berechnet.

Elutionsversuche

Eine Gruppe von Elutionsversuchen wurde an ÄDTA-gesättigten Säulen durchgeführt. Die Elutionslösungen enthielten zur Gewährleistung des „allgemeinen Austauschgleichgewichtes" (vgl. [1]) nur ÄDTA, und

[1] *M. Wald* und *T. Schönfeld*, Mh. Chemie **89**, 189 (1958).
[2] *D. Dyrssen*, Svensk Kem. Tidskr. **62**, 153 (1950).
[3] *A. J. P. Martin* und *R. L. M. Synge*, Biochem. J. **35**, 1358 (1941).

zwar in einer Konzentration zwischen 0,01 m und 0,1 m. Der pH-Wert der Elutionslösungen betrug 4,7. Die aus den Versuchen berechneten Verteilungskoeffizienten für Th — d. h. für die Th-ÄDTA-Komplexe — sind aus Abb. 1 ersichtlich. Abb. 1 und 2 enthalten zum Vergleich auch die in unserer früheren Arbeit ermittelten Werte für Pb-ÄDTA- und Bi-ÄDTA-Komplexe.

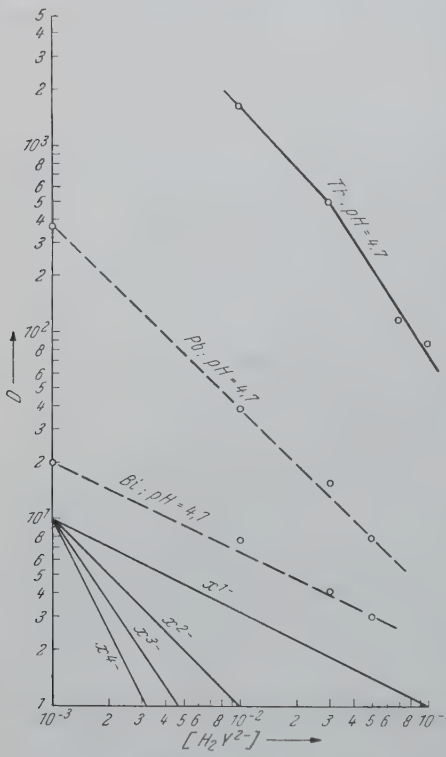


Abb. 1. Verteilungskoeffizienten von Thorium (^{234}Th) zwischen ÄDTA-beladenem Dowex-1 und ÄDTA-Lösungen

An weitgehend nitratgesättigten Säulen wurden Elutionsversuche bei verschiedenen pH-Werten durchgeführt, und zwar bei pH 3,1, 4,7, 7,5 und 8,8. Auf Grund der Vorbehandlung des Austauschers und der Zusammensetzung der Elutionslösungen wurden in den Zonen des Austauschers, in denen sich die Elution des ^{234}Th abspielte, höchstens einige Prozente der Kapazität des Austauschers durch ÄDTA beansprucht. Für die Auswertung der Ergebnisse konnte daher angenommen werden, daß die aufgenommenen Metallkomplexe gegen Nitrationen austauschen. Die Elutionslösungen enthielten meistens $5 \cdot 10^{-4}$ Mol, in einigen Fällen $1 \cdot 10^{-3}$ Mol ÄDTA pro Liter. Bei jedem der angeführten pH-Werte wurde die Elution für mindestens zwei Nitratkonzentrationen untersucht. Die auf Grund der Versuchsergebnisse an nitratbeladenen Säulen berechneten Verteilungskoeffizienten sind in Abb. 2 wiedergegeben.

Diskussion der ermittelten Verteilungskoeffizienten

Da Thorium eine sehr starke Tendenz zur Bildung von ÄDTA-Komplexen zeigt[4], ist es klar, daß es sich bei den anionischen Formen des Thoriums, die seine Aufnahme in den Austauscher bewirken, um solche Komplexe handelt. Für das Auftreten derartiger Komplexe bieten sich

[4] *G. Schwarzenbach, R. Gut* und *G. Anderegg*, Helv. Chim. Acta **37**, 937 (1954).

in erster Linie zwei Möglichkeiten der Erklärung: Es könnte sich bei diesen Komplexen entweder um Hydroxo-Komplexe [Zusammensetzung: $Th(OH)Y^-$, $Th(OH)_2Y^{2-}$] oder um „1:2-Komplexe" handeln, d. h. um Komplexe, die je ein Ion Thorium und zwei Ionen ÄDTA enthalten.

Das Auftreten von Komplexen der Zusammensetzung ThY ist nach verschiedenen Methoden nachgewiesen worden und scheint in jeder Weise gesichert[4–8]. Hinweise auf die Bildung von „1:2-Th-ÄDTA-Komplexen" haben sich bis jetzt nur bei der potentiometrischen Titration von Gemischen

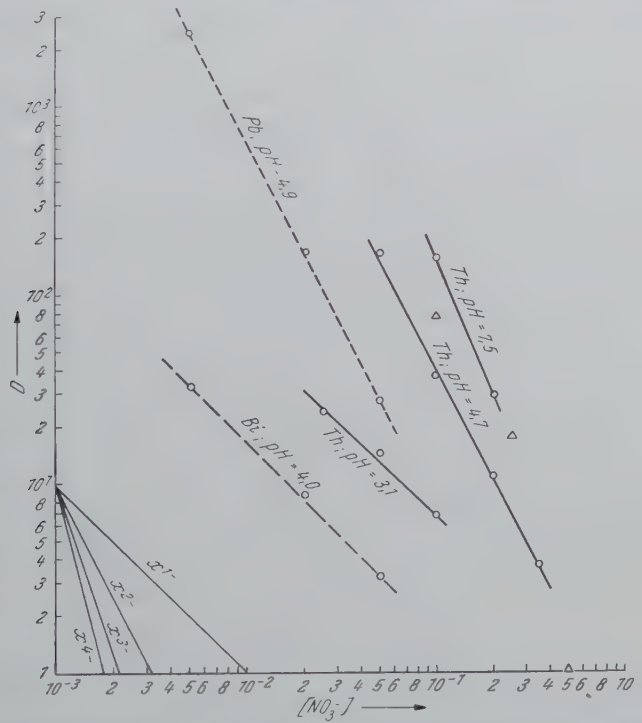


Abb. 2. Verteilungskoeffizienten von Thorium (^{234}Th) zwischen weitgehend nitratbeladenem Dowex-1 und ÄDTA-haltigen Nitratlösungen (Δ = Werte bei pH 8,8)

eines Thoriumsalzes und Na_2H_2Y (im Molverhältnis 1:2) mit NaOH ergeben[5]. Andere Untersuchungen haben nicht zu Hinweisen auf die Bildung solcher Komplexe geführt[4, 6–8]. Eine Betrachtung der Methoden und Ergebnisse dieser Arbeiten — insbesondere der sich der Hochfrequenztitration bedie-

[5] *M. J. Cabell*, Analyst **77**, 859 (1952).

[6] *H. Brintzinger*, *H. Thiele* und *U. Müller*, Z. anorg. Chem. **251**, 285 (1943).

[7] *R. Hara* und *Ph. West*, Anal. Chim. Acta **13**, 189 (1955).

[8] *D. I. Rjabtschikow* und *W. K. Bjeljajewa*, J. analyt. Chem. (UdSSR) **12**, 166 (1957).

nenden Untersuchungen[7, 8] — zeigt, daß sie kaum Hinweise auf die Existenz von 1:2-Komplexen liefern konnten, daß sie also nicht als Beweis gegen die Existenz solcher Komplexe angesehen werden können.

Das Auftreten von Komplexen der Zusammensetzung $Th(OH)Y^-$ ist eindeutig nachgewiesen worden. So ist es gelungen, Natrium- und Ammoniumsalze dieses Komplexes durch Fällung abzuscheiden[8]. (Auch hieraus ergibt sich kein Beweis gegen das Auftreten von 1:2-Komplexen, da anscheinend nicht der Versuch gemacht wurde, Abscheidungen dieser Art bei ÄDTA-Überschuß durchzuführen.) Für das Auftreten des Hydroxo-Komplexes spricht auch die potentiometrische Titration von Gemischen eines Thoriumsalzes und Na_2H_2Y (im Molverhältnis 1:1) mit NaOH[5]. Die Titrationsversuche ergeben, daß ThY [oder besser $ThY(H_2O)_n$ – vgl.[9]] als schwache Säure mit pK = 6,7 angesehen werden kann.

Unsere Ergebnisse weisen nun darauf hin, daß die Aufnahme des Th in den Austauscher in Form von 1:2-Komplexen erfolgt. Hierzu seien die Werte für die Aufnahme des Thoriums in den nitrat-beladenen Austauscher bei pH = 3,1 betrachtet. Wie weiter unten ausgeführt wird, zeigen diese Werte, daß für die Aufnahme in den Austauscher bei diesem pH-Wert vor allem einwertige Komplexe verantwortlich sind. Man kann nun zeigen, daß Hydroxo-Komplexe hiefür kaum in Frage kommen. Nimmt man für ThY den erwähnten pK-Wert von 6,7 an, so ergibt sich, daß bei pH = 3,1 nur 0,025% des Thoriums als $Th(OH)Y^-$, der Rest als ThY vorliegt. Mit Hilfe der im folgenden abgeleiteten Gleichung (10) und der Annahme, daß der Neutralkomplex ThY einen Verteilungskoeffizienten von 1 aufweist, kann man dann zeigen, daß die tatsächlich erhaltene Neigung der log D-log $[NO_3^-]$-Kurve bei pH = 3,1 (siehe Abb. 2) nur möglich wäre, wenn $Th(OH)Y^-$ rund 600mal stärker in den Austauscher aufgenommen wird als NO_3^-, d. h. wenn gelten würde:

$$\frac{[RTh(OH)Y]\,[NO_3^-]}{[RNO_3]\,[Th(OH)Y^-]} > 600$$

Da derartig große Unterschiede in der Aufnahme von Ionen gleicher Wertigkeit in einen Austauscher aber kaum möglich sind, ist anzunehmen, daß 1:2-Komplexe für die Aufnahme verantwortlich sind.

Die in unseren Versuchen erhaltenen Ergebnisse können zu Aussagen über die Ladungszahl der für die Aufnahme in den Austauscher maßgeblichen Th-ÄDTA-Komplexe herangezogen werden.

Einfache Beziehungen gelten, wenn das in unwägbarer Menge vorliegende Radioelement, hier also das Thorium, in Lösung und Austauscher nur in Form eines bestimmten Komplexes vorkommt. Bezeichnet man diesen Komplex mit X^{n-} und die in großer Menge vorliegenden Anionen, gegen die Austausch erfolgt, mit A^{a-}, so kann für die Austauschprozesse allgemein geschrieben werden:

$$n\,R_a\,A + a\,X^{n-} \rightleftharpoons a\,R_n\,X + n\,A^{a-} \qquad (1)$$

[9] *G. Schwarzenbach* und *H. Ackermann*, Helv. Chim. Acta **30**, 1798 (1947).

In verdünnten Lösungen gilt für die Austauschgleichgewichte ein Massenwirkungsausdruck:

$$K = \frac{[R_nX]^a \cdot [A^{a-}]^n}{[R_aA]^n \cdot [X^{n-}]^a} \tag{2}$$

Da $[R_a A]$ unter den Versuchsbedingungen praktisch als konstant betrachtet werden kann, ergibt sich für den Verteilungskoeffizienten D, der durch das Verhältnis der Radioelementkonzentration in Austauscher und Lösung definiert ist:

$$D = [R_nX] / [X^{n-}] = K' [A^{a-}]^{-n/a} \tag{3}$$

Die Neigung der in einem log D-log $[A^{a-}]$-Diagramm erhaltenen Kurve gibt daher die Ladungszahl des in unwägbarer Menge vorliegenden Komplexes des Radioelementes an:

$$d \log D / d \log [A^{a-}] = -n/a \tag{4}$$

Die beobachtete starke pH-Abhängigkeit von D (siehe Abb. 2) weist jedoch darauf hin, daß das Thorium unter den Bedingungen unserer Versuche im allgemeinen nicht in Form nur eines Komplexes, sondern meistens in zwei, unter Umständen sogar in mehreren verschiedenen Komplexen vorliegt, zwischen denen Säure-Basen-Gleichgewichte bestehen. Die Aufnahme in den Austauscher kann dann in erster Näherung als Überlagerung der Austauschprozesse der einzelnen miteinander im Gleichgewicht befindlichen Ionenarten beschrieben werden. Als Ausgangspunkt für die Diskussion der Versuchsergebnisse sei hier gezeigt, wie der Verteilungskoeffizient für die Aufnahme in den nitratbeladenen Austauscher beim Vorliegen von zwei Komplexen, die in Lösung miteinander im Säure-Basen-Gleichgewicht stehen, durch Zusätze von $NaNO_3$ beeinflußt wird. Bezeichnet man die beiden Komplexe mit X^{n-} und $HX^{(n-1)-}$, so können die zu berücksichtigenden Gleichgewichte in folgender Weise geschrieben werden:

in Lösung: $HX^{(n-1)-} \rightleftharpoons X^{n-} + H^+$ (5)

Ionenaustausch: $(n-1)RNO_3 + HX^{(n-1)-} \rightleftharpoons R_{n-1}HX + (n-1)NO_3^-$ (6)

Ionenaustausch: $n\,RNO_3 + X^{n-} \rightleftharpoons R_nX + n\,NO_3^-$ (7)

Für diese Prozesse können in der üblichen Weise Ausdrücke für Gleichgewichtskonstanten geschrieben werden, die im folgenden mit K_D, K_{HX} und K_X bezeichnet werden. Das Konzentrationsverhältnis $[X^{n-}] / [HX^{(n-1)-}]$ ist durch den pH-Wert bestimmt und sei mit C bezeichnet ($C = K_D[H^+]^{-1}$). Dann ergibt sich:

$$D = \frac{[R_{n-1}HX] + [R_nX]}{[HX^{(n-1)-}] + [X^{n-}]} = \frac{1}{[HX^{(n-1)-}] + [X^{n-}]} \left(K_{HX} \frac{[RNO_3]^{n-1}}{[NO_3^-]^{n-1}} [HX^{(n-1)-}] + \right.$$

$$\left. + K_X \frac{[RNO_3]^n}{[NO_3^-]^n} [X^{n-}] \right) = \frac{1}{1+C} \frac{[RNO_3]^{n-1}}{[NO_3^-]^{n-1}} \left(K_{HX} + CK_X \frac{[RNO_3]}{[NO_3^-]} \right) \tag{8}$$

Für die Beziehung zwischen D und $[NO_3^-]$ ergeben sich daher zwei Grenzfälle. Ist $K_{HX} > C\,K_X[RNO_3]\,/\,[NO_3^-]$ so wird D proportional zu $[NO_3^-]^{1-n}$, bei einem umgekehrten Verhältnis der beiden Größen wird D proportional zu $[NO_3^-]^{-n}$. Bei einer Darstellung der Beziehung (8) im $\log D$-$\log [NO_3^-]$-Diagramm erhält man daher zwei Gerade, die durch einen gekrümmten Kurvenabschnitt miteinander verbunden sind. Abb. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer solchen Kurve für den Fall $n = 2$. Im Bereich großer Werte von $[NO_3^-]$ entspricht die Neigung der Kurve ($d \log D\,/\,d \log [NO_3^-]$) der Ladungszahl des Komplexes $HX^{(n-1)-}$, bei kleinen $[NO_3^-]$-Werten der Ladungszahl des Komplexes X^{n-}. Es sei auch vermerkt, daß das Radioelement im Austauscher im ersten Grenzfall fast nur in der Form $HX^{(n-1)-}$, im zweiten Grenzfall fast nur in der Form X^{n-} vorliegt.

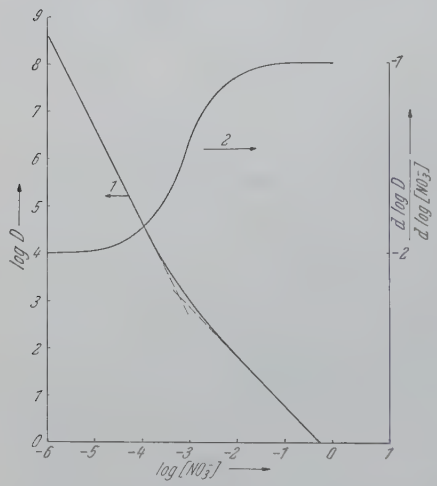


Abb. 3. Schematische Darstellung der Aufnahme eines Radioelementes in einen Anionenaustauscher, wenn dieses in Lösung in Form von zwei Komplexen vorliegt, die miteinander im Säure-Basen-Gleichgewicht stehen

Kurve 1: Beziehung zwischen D und $[NO_3^-]$ [Gleichung 8] für $n = 2$; $K_{HX} = 0{,}30$; $K_X = 0{,}10$; $C = 1{,}05 \cdot 10^{-3}$

Kurve 2: $\frac{d \log D}{d \log [NO_3^-]}$ als Funktion von $[NO_3^-]$ [Gleichung 9]; Werte wie bei Kurve 1

Gleichung (8) zeigt, daß bei einem bestimmten pH-Wert und über einen großen Bereich der Nitratkonzentration vorgenommene Bestimmungen des Verteilungskoeffizienten zu Zahlenwerten für n, $K_{HX}\,/\,(1 + C)$ und $C \cdot K_X\,/\,/\,(1 + C)$ führen sollten. Da $C = K_D[H^+]^{-1}$, würde eine Bestimmung von D in Abhängigkeit von $[NO_3^-]$ bei mehreren, im entsprechenden pH-Bereich liegenden pH-Werten zu gesonderten Werten von C (oder K_D), K_{HX} und K_X führen. Solche Ermittlungen sind natürlich nur möglich, wenn die Gleichungen (5)—(7) und die für sie angenommenen Massenwirkungsausdrücke eine genaue Beschreibung der Gesamtheit der ablaufenden Prozesse unter allen angewendeten Versuchsbedingungen darstellen.

Wegen der bei höheren Nitratkonzentrationen zu erwartenden Abweichungen von den einfachen Gesetzmäßigkeiten und wegen der begrenzten Genauigkeit der Bestimmungen von D sind derartige Ermittlungen mit Schwierigkeiten verbunden und wurden daher in unseren Versuchen nicht unternommen. Die erhaltenen Werte für D können jedoch zu Aussagen über die Ladungszahl der Komplexe bei verschiedenen pH-Werten herangezogen werden. Hierzu muß vor allem abgeschätzt werden, ob

die sich aus den Versuchsdaten ergebenden Neigungen $d \log D / d \log [NO_3^-]$ (oder eventuell $d \log D / d \log [H_2Y^{2-}]$) dem einen oder dem anderen der beiden Grenzfälle entsprechen, ob also neben dem Komplex, der die durch die Neigung gegebene Ladungszahl aufweist, auch Komplexe mit einer um 1 höheren oder einer um 1 niedrigeren Ladungszahl vorliegen. Zur Erleichterung solcher Betrachtungen kann man einen allgemeinen Ausdruck für jene $[NO_3^-]$-Konzentration ableiten, bei der die Neigung der $\log D$-$\log [NO_3^-]$-Kurve den Wert $0{,}5 - n$ hat.

$$\frac{d \log D}{d \log [NO_3^-]} = - \frac{(n-1) K_{HX} + n \frac{[RNO_3]}{[NO_3^-]} C \cdot K_X}{K_{HX} + \frac{[RNO_3]}{[NO_3^-]} C \cdot K_X} \qquad (9)$$

Setzt man diese Neigung gleich $0{,}5 - n$, so ergibt sich

$$C \cdot K_X / K_{HX} = [NO_3^-] / [RNO_3] \qquad (10)$$

Man kann nun annehmen, daß die jeweils höchste oder niedrigste Konzentration des untersuchten Bereiches — auf Grund der Ungenauigkeit der Beobachtung — bereits dem gekrümmten Kurvenstück angehört, jedoch die Neigung bei diesen Punkten vom Wert $-n$ bzw. $1 - n$ um höchstens 0,15 abweicht. Dann läßt sich mit Hilfe von Gleichung (9) (graphische Darstellung in Abb. 3) zeigen, daß jener Wert von $[NO_3^-]$, bei dem frühestens eine Änderung der Neigung um 0,5 möglich ist, sich um einen Faktor von rund 5 vom letzten untersuchten $[NO_3^-]$-Wert unterscheidet. Setzt man den so erhaltenen $[NO_3^-]$-Wert in die Gleichung (10) ein, so erhält man maximale bzw. minimale Werte für $C \cdot K_X / K_{HX}$.

Es sei nun zuerst die Kurve für pH = 4,7 (Abb. 2) betrachtet, die eine Neigung von genau -2 aufweist und daher das Vorhandensein von Komplexen der Ladungszahl -2 anzeigt. Zu prüfen ist, ob bei $[NO_3^-] < 0{,}05$ ein Übergang zu einer Neigung -3 oder bei $[NO_3^-] > 0{,}35$ ein Übergang zu einer Neigung -1 zu erwarten ist. Hierzu setzt man in die Gleichung (10) zur Prüfung auf die Anwesenheit eines Komplexes mit der Ladung -3 $[RNO_3] / [NO_3^-] = 200$ ($[RNO_3] = 2{,}06$; vgl.[1]), zur Prüfung auf die Anwesenheit eines Komplexes mit der Ladung -1 $[RNO_3] / [NO_3^-] = 1{,}2$ ein. Man erhält also im ersten Fall $C \cdot K_X / K_{HX} < 5 \cdot 10^{-3}$, im zweiten Fall $C \cdot K_X / K_{HX} > 0{,}8$. Da nach unseren Beobachtungen K_X / K_{HX} gewöhnlich zwischen 0,2 und 0,6 liegt, sagen diese Werte aus, daß bei pH = 4,7 in Lösung neben dem zweiwertigen Th-ÄDTA-Komplex kaum ein dreiwertiger, möglicherweise jedoch ein einwertiger Komplex vorliegt und zwar in Konzentrationen, die die Konzentration des zweiwertigen Komplexes erreichen könnten.

Die $\log D$-$\log [NO_3^-]$-Kurve für pH = 3,1 besitzt eine Neigung von

nahe — 1 und zeigt daher das Vorhandensein von Komplexen der Ladung — 1 an. Diese Kurve kann in analoger Weise wie oben auf das Vorhandensein von Komplexen mit anderer Ladungszahl geprüft werden. Auch in diesem Fall zeigt sich, daß Komplexe mit einer höheren Ladungszahl in Lösung höchstens in sehr geringer Menge vorliegen können; hingegen ist es möglich, daß ungeladene Komplexe in größerer Konzentration vorhanden sind.

Die log D-log $[NO_3^-]$-Kurve für pH = 7,5 zeigt eine Neigung von — 2,4. Daraus und mit Hilfe der Gleichungen (8) bzw. (10) kann man ersehen, daß bei diesem pH das Thorium noch vorwiegend in Form des Komplexes mit Ladung — 2 vorliegt, jedoch bereits beträchtliche Mengen eines Komplexes mit Ladung — 3 vorhanden sind.

Auf Grund der Ergebnisse bei pH = 7,5 wäre für pH = 8,8 ein weiteres Ansteigen der Werte für D und eine Zunahme der Neigung der log D-log $[NO_3^-]$-Kurve zu erwarten gewesen. Die tatsächlich gefundenen Werte stimmen damit jedoch nicht überein, so ist D bei pH = 8.8 und $[NO_3^-] = 0{,}1$ bedeutend geringer als bei pH 7,5 und gleicher Nitratkonzentration. Die Vermutung lag nahe, daß bei dieser weiteren Erhöhung des pH-Wertes auch Hydrolyse auftritt, daß also Th-ÄDTA-Hydroxo-Komplexe, Thorium-Hydroxo-Komplexe (ohne ÄDTA) (vgl.[10]) oder radiokolloidales Thoriumhydroxyd gebildet wird. Eine qualitative Bestätigung dieser Vermutung brachte ein einfacher Versuch: Teile einer Lösung mit den Konzentrationen $5 \cdot 10^{-2}$ m Na_2H_2Y und $1{,}6 \cdot 10^{-3}$ m $Th(NO_3)_4$ wurden mit NaOH auf verschiedene pH-Werte eingestellt. Während die auf pH = 7,5 gebrachte Lösung überhaupt klar blieb, zeigte die Lösung mit pH = 8,8 nach einigen Stunden eine schwache Trübung.

Die Versuche an den NO_3^--beladenen Säulen ergeben also, daß sich die Th-ÄDTA-Komplexe — unter der Annahme, daß es sich um 1:2-Komplexe handelt — in folgender Weise ineinander umwandeln: $ThH_3Y_2^-$ wandelt sich im Bereich pH $\sim$ 4 in $ThH_2Y_2^{2-}$ um (d. h. pK $\sim$ 4), $ThH_2Y_2^{2-}$ in $ThHY_2^{3-}$ im Bereich pH 7—8 (d. h. pK $\sim$ 7—8).

Eine gewisse Schwierigkeit ergibt sich bei der Diskussion der Verteilungskoeffizienten an den ÄDTA-beladenen Säulen (pH = 4,7) (vgl. Abb. 1). Die Neigung der log D-log $[H_2Y^{2-}]$-Kurve zwischen den Werten bei $[H_2Y^{2-}] = 1 \cdot 10^{-2}$ und $[H_2Y^{2-}] = 3 \cdot 10^{-2}$ ist fast genau — 1, d. h. sie zeigt eine Ladungszahl von — 2 an, zwischen den Werten $[H_2Y^{2-}] = 3 \cdot 10^{-2}$ und den höheren ÄDTA-Konzentrationen tritt jedoch eine Neigung von — 1,5 auf, die einer Ladungszahl von — 3 entspricht. Wir neigen zur Annahme, daß die Werte bei den niedrigeren ÄDTA-Konzentrationen, die auch mit den Ergebnissen an den NO_3^--Säulen übereinstimmen, die Ladungszahl richtig angeben und daß bei den höheren ÄDTA-Konzentrationen zusätzliche Effekte auftreten, die durch das einfache Modell nicht erfaßt werden und die besonders bei den Th-ÄDTA-Komplexen eine Rolle spielen, möglicherweise wegen deren beträchtlicher Größe.

[10] *S. Hietanen*, Acta Chem. Scand. **8**, 1626 (1954).

Anwendung für radiochemische Trennungen

Für radiochemische Trennungen bietet vor allem die im Vergleich zu den ÄDTA-Komplexen anderer Metalle sehr starke Aufnahme der Th-ÄDTA-Komplexe durch Anionenaustauscher Interesse. Beispielsweise kann ein Gemisch der Radioelemente ^{234}Th, ^{210}Pb und ^{210}Bi sowohl an nitratbeladenen wie an ÄDTA-beladenen Säulen vollkommen scharf getrennt werden, wobei das Thorium unter den für die Elution von Pb und Bi geeigneten Bedingungen (in unseren Versuchen für nitratbeladene Säulen $[NaNO_3] = 0{,}05$, für ÄDTA-beladene Säulen $[Na_2H_2Y] = 0{,}03$) so stark vom Austauscher festgehalten wird, daß für seine Elution Lösungen bedeutend höherer Konzentration verwendet werden müssen. Wie Untersuchungen über das Verhalten von Strontium- und Yttrium-ÄDTA-Komplexen an Anionenaustauschersäulen[11] zeigen, kann Thorium in ähnlicher Weise auch von Erdalkalimetallen und Seltenen Erden abgetrennt werden.

Vorläufig ohne Erfolg blieben Versuche, die starke Aufnahme des Thoriums für eine Trennung ^{234}Th — ^{234}Pa (UX_1 — UX_2) auszunützen. ^{234}Th wurde in Form des ÄDTA-Komplexes an einer kleinen Menge Dowex 1 (Nitrat-Form) adsorbiert, die dann nach der Einstellung des radioaktiven Gleichgewichtes ^{234}Th — ^{234}Pa mit NO_3^--ÄDTA-Lösungen geschüttelt wurde ($[NO_3^-] = 0{,}05 — 0{,}15$, $[Y] = 0{,}001$); jedoch konnte auch bei Anwendung verschiedener pH-Werte kein Übertritt von ^{234}Pa in die Lösung beobachtet werden. Offenbar bildet Protactinium keine 1:1-ÄDTA-Komplexe oder sind derartige Komplexe unter den im Austauscher herrschenden Bedingungen nicht stabil, so daß das Protactinium durch Hydrolyse in Formen übergeht, die vom Austauscher zurückgehalten werden. In Gruppe Va des Periodensystems sind zwar Niob-ÄDTA-Komplexe beobachtet worden; sie zerfallen aber bei $pH > 6$[12]. Über Tantal-ÄDTA-Komplexe sind uns keine Veröffentlichungen bekannt. Mögliche Gründe für die geringe Neigung dieser Elemente zur Bildung von ÄDTA-Komplexen sind angeführt worden[13]. Die Neigung des Protactiniums zur Hydrolyse ist jedenfalls größer als die des Niobs.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *J. W. Breitenbach*, Herrn Prof. Dr. *E. Broda* und der polnischen Atomenergiebehörde (Biuro Pełnomocnika Rządu dla Spraw Wykorzystania Energii Jądrowej) für die uns gewährte Förderung, die diese Arbeit ermöglicht hat.

---

[11] *Maria Bruno* und *T. Schönfeld* (unveröffentlichte Versuche).

[12] *D. J. Ferrett* und *G. W. C. Milner*, Nature **175**, 477 (1955), J. Chem. Soc. **1956**, 1186.

[13] *G. Schwarzenbach*, Die komplexometrische Titration, 2. Aufl., S. 95. Stuttgart 1957.

Die Papierelektrophorese aliphatischer Aldehyde

4. Mitteilung zur Kenntnis der Elektrophorese

Von

H. Berbalk

Aus dem Institut für Organische Chemie der Techn. Hochschule Wien

(Eingegangen am 26. Juli 1958)

Es wird eine Methode zur Analyse aliphatischer Aldehyde beschrieben, bei der Ketone nicht stören. Die Aldehyde werden in die Hydroxamsäuren übergeführt und nach der papierelektrophoretischen Trennung am Papier als Eisen(III)-salze nachgewiesen.

Wir haben früher[1] über die papierelektrophoretische Trennung organischer Säuren berichtet und auch auf den Zusammenhang zwischen der Wanderungsgeschwindigkeit und der Dissoziationskonstante hingewiesen[2]. Es war nun naheliegend, diese Ergebnisse auch auf andere saure Substanzen auszudehnen.

Bisher wurden in der Literatur nur elektrophoretische Trennungsmethoden für Aminosäuren, Farbstoffe, Polyalkohole (als Boratkomplexe) und gewisse Kohlehydrate sowie einige Naturstoffe und Säuren bekannt[3]. Die Trennung anderer Substanzen schien nicht systematisch untersucht worden zu sein. Lediglich eine Arbeit, die uns während der Durchführung der vorliegenden Untersuchung bekannt wurde, beschäftigt sich mit der Trennung von Aldehyden und Ketonen[4]. Hierbei wurde von der Tatsache ausgegangen, daß Aldehyde und Ketone mit Natriumbisulfit α-Hydroxysulfosäuren liefern, die als sehr starke Säuren der Papierelektrophorese zugänglich sind. Die Autoren verweisen jedoch gleich-

[1] *H. Berbalk* und *O. Schier*, Mh. Chem. **86**, 146 (1955).
[2] *H. Berbalk* und *O. Schier*, Mh. Chem. **88**, 1095 (1957).
[3] Vgl. z. B. *H. Michl*, J. Chromatogr. **1**, 93 (1958).
[4] *O. Theander*, Acta chem. Scand. **11**, 717 (1957).

zeitig darauf, daß eine Reihe von Aldehyden und Ketonen unter den gewählten Bedingungen keine Additionsverbindungen geben, daher also nicht trennbar sind.

Wir hatten ursprünglich ebenfalls und unabhängig von den oben zitierten Autoren[4] die leicht erhältlichen Bisulfitverbindungen untersucht. Diese wurden einerseits auf dem üblichen Weg in sehr verdünnten Lösungen hergestellt und sodann auf den Elektrophoresestreifen aufgetragen, der mit Pufferlösungen verschiedenen pH-Wertes getränkt war, anderseits wurden Aldehyde in alkohol. Lösung direkt auf einen mit Natriumbisulfit und Puffer getränkten Streifen aufgetragen. Da die Bisulfitverbindungen starke Säuren sind, ihre Dissoziationskonstante also groß ist, sind die Wanderungsweiten ebenfalls ziemlich groß. Diesem an sich erwünschten Effekt steht allerdings entgegen, daß der Einfluß der Aldehydkomponente relativ gering ist, so daß uns die erzielte Trennwirkung nicht ganz befriedigte. Bei amphoteren Verbindungen, wie sie Aminosäuren darstellen, ist es nun verhältnismäßig einfach, durch Wahl eines geeigneten Puffers die Dissoziation auf das optimale Maß einzustellen. Bei Säuren ist dies nicht im gleichen Umfang möglich, da sie keinen isoelektrischen Punkt besitzen. Man muß daher eine saure Grundlösung benützen, deren pH-Wert um so kleiner zu halten ist, je stärker die untersuchten Säuren sind. Für die hier interessierenden α-Hydroxysulfosäuren wäre der pH-Wert etwa zwischen 1,5 und 2 zu wählen, um eine gute Trennung zu erhalten. In diesem Bereich sind die Bisulfitverbindungen jedoch nicht mehr beständig (die Grenze liegt, je nach Aldehyd, bei pH 2,0—2,5).

Eine weitere Möglichkeit, um aus Aldehyden zu schwächer sauren Verbindungen zu gelangen, bieten die Hydroxamsäuren, die leicht aus Aldehyd und Benzolsulfhydroxamsäure erhältlich sind. Sie sind schwache Säuren, beständig im alkalischen Bereich, als Eisen(III)-salze durch ihre violette Farbe leicht nachweisbar und bieten außerdem den Vorteil, daß Ketone die Hydroxamsäurebildung nicht geben. Damit gelingt es sehr einfach, Aldehyde von Ketonen zu trennen. Da die Bildung der Eisenhydroxamate unter bestimmten Bedingungen quantitativ verläuft[5], dürfte sich hier auch ein Weg zur quantitativen Bestimmung von Aldehyden mit Hilfe der Elektrophorese eröffnen.

In Ermangelung eines geeigneten Kolorimeters mußten wir uns allerdings zunächst auf die qualitative Untersuchung der aliphatischen Aldehyde beschränken, wobei sich folgende Arbeitsweise als am zweckmäßigsten erwiesen hat:

Die Aldehyde (oder das zu untersuchende Gemisch) werden in wäßriger oder wäßrig-methylalkohol. Lösung mit einem Körnchen reiner Benzolsulfhydroxamsäure und anschließend mit etwa 1 ccm 2 n-Natronlauge versetzt und kurz erwärmt. Die so erhaltene Lösung von Natriumhydroxamat wird nun auf den Elektrophoresestreifen, der mit n/10 NaOH

[5] *E. Bayer, K. H. Reuther* und *R. Ter Heide*, Chem. Ber. **90**, 1929 (1957); vgl. auch *E. Bayer* und *K. H. Reuther*, Chem. Ber. **89**, 2541 (1956), und Angew. Chem. **68**, 698 (1956).

als Laufmedium getränkt ist und zwischen zwei Walzen abgepreßt wurde, aufgebracht und in der früher[1] beschriebenen Apparatur der Elektrophorese unterworfen. Die Verwendung einer Pufferlösung erwies sich als überflüssig, da bei dem angewendeten pH von etwa 13 deren Kapazität ohnehin nur gering ist und eine Veränderung des Laufmediums während der kurzen Laufzeiten kaum befürchtet werden muß. Zweckmäßig ist es jedoch, die beiden Gefäße, in die die Filterpapierbrücken eintauchen, ebenfalls mit n/10 NaOH zu füllen und diese Füllung häufig zu erneuern. Bei einer durchschnittlichen Arbeitsspannung von 20 V/cm ist die Trennung in etwa 30 Min. beendet. Die Streifen werden kurz an der Luft getrocknet, um beim folgenden Besprühen ein Verlaufen der Flecken zu vermeiden. Das Sichtbarmachen der getrennten Hydroxamsäuren erfolgt durch Besprühen mit einer schwach salzsauren, wäßr. 1,5%igen Lösung von Fe(III)-chlorid. Die Hydroxamate erscheinen als violette Flecke auf weißem Grund. Die bei der Reaktion von Benzolsulfhydroxamsäure mit Aldehyden gebildete Benzolsulfinsäure gibt mit Ferrichlorid gelbe Flecke, doch wandert die Sulfinsäure unter den gewählten Bedingungen wesentlich schneller als die Hydroxamsäuren, so daß sie den Nachweis der letzteren nicht stört.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die nach dieser Methode untersuchten Aldehyde, wobei w_F die relative Wanderungsweite des betreffenden Aldehyds bezogen auf die Wanderungsweite von Formaldehyd (= 100) bedeutet.

Die Wanderungsgeschwindigkeit des Formaldehyds beträgt im Mittel 12×10^{-5} cm^2/sec. V.

Tabelle 1. Relative Wanderungsweiten w_F der Aldehyde. Papier: Schleicher & Schüll 2043 b, Laufmittel: n/10 NaOH

Aldehyd	w_F
Formaldehyd	100
n-Butanal	64
n-Pentanal	57
iso-Pentanal	59
n-Hexanal	52
2-Äthylbutanal	44
n-Heptanal	47
n-Octanal	41
2-Äthylhexanal	47
Decanal	30
iso-Dodecanal	13
Crotonaldehyd	66
Citral	46
Citronellal	81
Benzaldehyd	67
Zimtaldehyd	44

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Wanderungsgeschwindigkeiten der n- und iso-Verbindungen einen kleinen Unterschied aufweisen, so daß bei genügend langen Elektrophoresezeiten eine Trennung dieser Isomeren erzielbar ist. Eine Gesetzmäßigkeit bei dieser Erscheinung konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Die beiden am Schluß der Tabelle angeführten aromatischen Aldehyde zeigen, daß die beschriebene Methode auch für diese Verbindungsklasse brauchbar ist. Eine Einschränkung ist allerdings dort gegeben, wo die Herstellung der Hydroxamate versagt, wie dies für manche aromatische Aldehyde (z. B. gewisse o-substituierte Aldehyde) bekannt ist.

Wenngleich für Aldehyde eine erhebliche Anzahl von Bestimmungsmethoden, vor allem papierchromatographische, bekannt sind, so liegt der große Vorteil der hier beschriebenen Methode einerseits in der relativ kurzen Analysendauer und anderseits darin, daß Ketone nicht stören.

Über eine wasserdampfflüchtige Verbindung aus der Faulbaumrinde

Von

M. Pailer, K. Jentzsch, W. Kump und **L. Fuchs**

Aus dem pharmakognostischen Institut der Universität Wien und dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. August 1958)

Es wird über die Isolierung, Charakterisierung und Konstitutionsermittlung eines wasserdampfflüchtigen Stoffes aus Cortex Frangulae (Faulbaumrinde), des 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I) berichtet. Die mögliche Biogenese dieses Körpers im Rahmen der Acetattheorie wird diskutiert.

Der Faulbaum (*Rhamnus frangula* L.) ist ein in Europa, Westasien und Nordafrika heimisches Rhamnaceengewächs. Seine Rinde enthält beträchtliche Mengen glykosidisch gebundener und freier Hydroxymethylanthrachinone und Anthranolderivate. Extrakte der Rinde werden als Abführmittel verwendet. Über einen wasserdampf- flüchtigen Inhaltsstoff der Faulbaumrinde berichtete zuerst *Oesterle*[1]. Er extrahierte nach langdauernder Wasserdampfdestillation der zerkleinerten Faulbaumrinde aus dem Destillat mit Äther einen gelben, gut kristallisierten Stoff vom Schmp. 100—101°. Seine Analysen ergaben die Bruttoformel $C_{15}H_{12}O_4$; *Oesterle* hielt daher den Stoff für nahe verwandt mit den Hydroxyanthrachinonen der Faulbaumrinde.

Einige Zeit später beschäftigte sich *Rosenthaler*[2] mit den Bestandteilen von Anthrachinondrogen und isolierte aus Faulbaumrinde ebenfalls einen gelben, flüchtigen Stoff. Da dieser nur nach vorhergehender hydrolysierender Behandlung der Rinde gewonnen werden konnte, vermutete *Rosenthaler*, daß er in der Pflanze glykosidisch gebunden ist. Die Bildung

[1] *O. A. Oesterle*, Schweiz. Apoth.-Ztg. **59**, 341 (1921); Chem. Zbl. **1921**, III, 734.

[2] *L. Rosenthaler*, Pharm. Acta Helv. **14**, 122 (1939).

eines Acetates und das Kupplungsvermögen des Stoffes mit Diazobenzolsulfosäure deuteten auf einen aromatischen Körper mit Phenolnatur.

Zur Gewinnung der gelben Substanz gingen wir zunächst nach den Angaben von *Oesterle* und *Rosenthaler* vor. Da aber die Ausbeuten selbst nach erheblichem Aufwand an Material und Zeit gering waren, arbeiteten wir statt der Rinde ihren alkoholischen Extrakt auf. Dadurch wurde die Ausbeute wesentlich erhöht. Außerdem erhielten wir infolge der kürzeren Destillationszeit ein nur wenig verunreinigtes Produkt.

Da die Verbindung im ursprünglichen, alkoholischen Extrakt papierchromatographisch nicht nachweisbar und erst nach entsprechender hydrolysierender Behandlung abzutrennen war, erscheint die Vermutung *Rosenthalers*, daß sie in der Pflanze glykosidisch gebunden sei, weitgehend bestätigt.

Die rohe Verbindung ließ sich rasch und leicht reinigen. Als empfindliches Reinheitskriterium diente die Papierchromatographie. Hauptsächliche Verunreinigung war neben öligen und harzigen Bestandteilen eine beträchtliche Menge Chrysophanol (1,8-Dihydroxy-3-methylanthrachinon). Die flüchtige Substanz bildet in reinem Zustand hell zitronengelbe Tafeln vom Schmelzpunkt 102—103° (korr.) und lieferte bei der CH-Analyse Werte, die der Formel $C_{12}H_{10}O_3$ entsprechen. Da die Molgewichtsbestimmung nach *Rast* mit Campher als Lösungsmittel Werte um 200 ergab ($C_{12}H_{10}O_3$: Molgew. = 202), war die Formel $C_{12}H_{10}O_3$ gesichert. Die Verbindung zeigt mit *Meckes* Reagens (1,5 g SeO_2 gelöst in 100 g H_2SO_4) positive Reaktion.

Bei der Zinkstaubschmelze der Verbindung nach *Clar*[3] entstand als Hauptprodukt Naphthalin, das mit entsprechendem Vorbehalt als Grundgerüst anzunehmen war. Daher mußte die Bestimmung der Sauerstofffunktionen weiteren Aufschluß über die Konstitution des Körpers geben.

Die Verbindung lieferte je nach den Bedingungen der Acetylierung ein Mono- und ein Diacetat. Sie enthält also zwei verschieden reaktionsfähige, wahrscheinlich phenolische Hydroxylgruppen in der Molekel. Da bei der Verätherung nach *Williamson* mit Methyljodid im Bombenrohr nur ein Monomethyläther erhalten wurde, mußte man annehmen, daß eine Hydroxylgruppe, wohl infolge Behinderung, kryptophenolischen Charakter hat. Das dritte Sauerstoffatom ist in einer Carbonylgruppe enthalten, da die flüchtige Verbindung ein gut kristallisiertes Semicarbazon und ein p-Nitrophenylhydrazon bildet. Die zweite Hydroxylgruppe wird demnach offenbar durch Chelatbildung mit der Carbonylgruppe in ihrer Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt. Ein deutlicher Hinweis auf eine derartige Gruppierung war neben der Wasserdampfflüchtigkeit die Fähigkeit der Verbindung zur Bildung eines tiefgefärbten Boracetatkomplexes mit starker grüner Fluoreszenz[4].

[3] *E. Clar*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1645 (1939).

[4] *O. Dimroth*, Ann. Chem. **446**, 96 (1925).

Die Stellung der einen, nichtbehinderten Hydroxylgruppe am Naphthalinkern ließ sich durch oxydativen Abbau des Monomethyläthers mit Kaliumpermanganat ermitteln. Dabei wurde 3-Methoxyphthalsäure erhalten. Daher mußten sich die andere Hydroxylgruppe und die Carbonylgruppierung am zweiten Ring des Naphthalins befinden. Wegen des bereits erwähnten kryptophenolischen Verhaltens der einen Hydroxylgruppe mußte diese in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe angenommen werden. Da das UV-Absorptionsspektrum unserer Verbindung bis auf eine (dem Mindergehalt an einem OH-Chromophor entsprechende) leichte Blauverschiebung eine weitgehende Übereinstimmung mit dem UV-Spektrum des 8,9,10-Trihydroxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydroanthracens zeigte, sich aber andererseits zum Teil wesentlich von den beschriebenen[5] Spektren anderer in Frage kommender Dihydroxy-acetylnaphthaline unterschied, vermuteten wir für den flüchtigen Stoff die Konstitution eines 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I). Wir synthetisierten daher diese bereits von *Lange*[6] und *Dimroth*[7] beschriebene Verbindung und fanden, daß sie mit der von uns aus Faulbaumrinde isolierten Substanz im Schmelzpunkt und UV-Spektrum identisch ist. Der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen gab keine Erniedrigung. Ebenso waren die Monoacetate aus synthetischem und natürlichem 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalin in UV-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch.

Das Auftreten eines Naphthalinderivates als pflanzlicher Inhaltsstoff ist deshalb überraschend, weil hier nicht eines der häufig auftretenden Derivate des Naphthochinons vorliegt, sondern ein echtes Naphthalinderivat. Während Naphthochinone und hydrierte Naphthaline in Pflanzen ziemlich verbreitet vorkommen, sind echte Naphthalinderivate bisher nur selten aufgefunden worden.

So wurde Naphthalin in einigen ätherischen Ölen[8, 9, 10] und im Eichenmoos (*Evernia prunastri*)[11] nachgewiesen. In den grünen Schalen der Walnuß (*Juglans regia*) kommt das 1,4,5-Trihydroxynaphthalin als Glykosid vor[12, 13]. Die Wurzelknollen der auf Java heimischen Pflanze

---

[5] *E. D. Bergmann, Y. Hirshberg* und *S. Pinchas*, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 2355.

[6] *M. Lange*, D. R. P. 126 199, Frdl. **6**, 452.

[7] *O. Dimroth* und *H. Bernzott*, Ann. Chem. **446**, 118 (1925).

[8] *H. v. Soden* und *W. Rojahn*, Pharmaz.-Ztg. **47**, 779 (1902); Chem. Zbl. **1902**, II, 1117.

[9] *W. Treibs*, Ber. dtsch. chem. Ges, **71**, 612 (1938).

[10] *M. Mousseron, R. Granger* und *M. Ronayroux*, C. r. acad. sci. Paris **208**, 1411 (1939).

[11] *M. Stoll* und *W. Scherrer*, Congr. Chim. ind. Paris **17**, I, 205 (1937); Chem. Zbl. **1938**, II, 2512.

[12] *C. Dagliesh*, Biochem. J. **47**, 452 (1950).

[13] *H. W. Ruelius* und *A. Gauhe*, Ann. Chem. **571**, 69 (1951).

Eleutherine bulbosa enthalten neben Naphthochinonen die dem flüchtigen Stoff aus Faulbaumrinde sehr ähnlichen Naphthalinderivate Eleutherol[14] (II) und Eleutherinol[15] (III). Dem Eleutherol nahe verwandt sind die Aglykone des aus der Rinde von *Rhamnus japonica* isolierten α-Sorinins und β-Sorinins[16] (IV).

Obwohl danach Derivate des Naphthalins in Pflanzen nur selten aufgefunden wurden, faßt man doch Naphthole als biogenetische Vorläufer von natürlich vorkommenden Naphthochinonen auf[17, 18]. Das gleichzeitige Auftreten von Juglon und 1,4,5-Trihydroxy-naphthalin in Walnußschalen scheint diese Ansicht zu bestätigen.

Da unser wasserdampfflüchtiger Stoff in einer typischen Anthrachinondroge vorkommt, dürfte er wahrscheinlich zu den Anthrachinonen der Faulbaumrinde in genetischer Beziehung stehen.

Über die Biogenese der Anthrachinonverbindungen ist bisher kaum experimentelles Material gesammelt worden. Man vermutet aber, daß diese Verbindungen aus C_2-Bruchstücken im Sinne des von *Collie* vorgeschlagenen Polyketomethylenaufbaues entstehen[19–24]. So sind zum Beispiel m-ständige Hydroxylgruppen an aromatischen Systemen nach *Robinson*[19] ein deutlicher Hinweis auf eine Biogenese solcher Stoffe aus β-Carbonylverbindungen. Die Umwandlung solcher Carbonylvorstufen in aromatische Körper erfordert lediglich Kondensation, die in einem für uns besonders interessanten in vitro-Versuch aus 2 Molen Diacetylaceton glatt zum 1,8-Dihydroxy-2-acetyl-3,6-dimethylnaphthalin (V) führt[25, 26]. Diese Verbindung stimmt nun bis auf die beiden Methylgruppen in Anordnung und Zahl der Substituenten mit unserer Verbindung (I) im Auf-

---

[14] *H. Schmid, Th. M. Meijer* und *A. Ebnöther*, Helv. chim. Acta **33**, 595 (1950); *H. Schmid, A. Ebnöther* und *M. Burger*, Helv. chim. Acta **33**, 609 (1950).

[15] *A. Ebnöther, Th. M. Meijer* und *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **35**, 910 (1952); *H. Frei* und *H. Schmid*, Ann. Chem. **603**, 169 (1957).

[16] *Z. Nikuni* und *H. Hitsumoto*, J. Agr. Chem. Soc. Japan **20**, 283 (1944); Chem. Abstr. **45**, 5141 f. (1951). *R. G. Haber, Z. Nikuni, H. Schmid* und *R. K. Yagi*, Helv. Chim. Acta **39**, 1654 (1956).

[17] *A. J. Birch* und *F. W. Donovan*, Chem. & Ind. **1954**, 1047.

[18] *H. Schmid*, Fortschritte Chem. organ. Naturstoffe **11**, 124 (1954).

[19] *R. Robinson*, Structural Relations of Natural Products, Oxford, Clarendon Press, 1955.

[20] *R. B. Woodward*, Angew. Chem. **68**, 13 (1956).

[21] *A. J. Birch*, Austr. Journ. Chem. **6**, 360 (1953); **8**, 529 (1955).

[22] *A. J. Birch* in: *A. Todd*, Perspectives Organ. Chem., New York **1956**, 138.

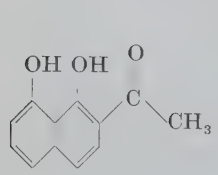
[23] *A. J. Birch*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **14**, 187 (1957).

[24] *G. K. Hughes* und *E. Ritchie*, Rev. Pure Appl. Chem. (Australia) **2**, 125 (1953).

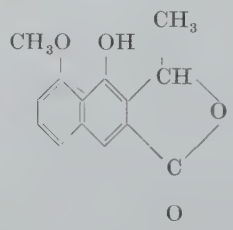
[25] *J. N. Collie*, J. Chem. Soc. [London] **63**, 329 (1893).

[26] *R. Kaushal*, J. Indian Chem. Soc. **23**, 16 (1946).

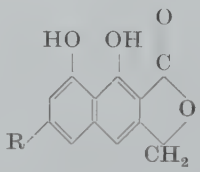
bau vollkommen überein. Daher verläuft vielleicht auch die Bildung unserer Verbindung in der Pflanze ähnlich. Derzeit ist wohl kaum zu sagen, ob dieses Dihydroxy-acetylnaphthalin eine Zwischenstufe im Anthrachinonaufbau oder die Endstufe einer Seitenreaktion ist, will man nicht vollkommen unbewiesene Spekulationen anstellen. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Biogeneseüberlegungen, die *Woodward*[20] für das Eleutherinol (III) anstellte. Diese oben bereits erwähnte[15] natürlich vorkommende Naphthalinverbindung zeigt sehr nahe konstitutionelle Verwandtschaft zu unserer wasserdampfflüchtigen Substanz. Nach Ansicht von *Woodward* könnte sich das Eleutherinol aus einer Vorstufe vom Typ der Verbindung (VI) bilden.



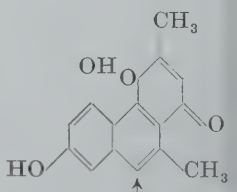
I



II

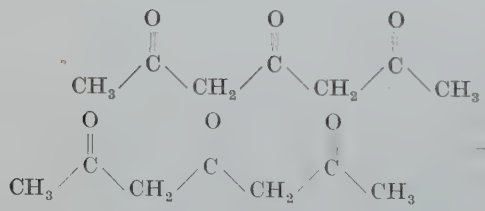


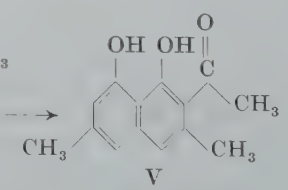
IV



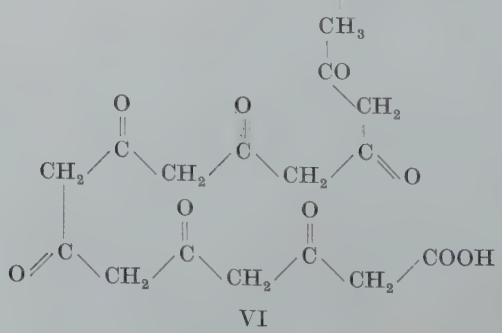
III

R=CH_3O α-Sorigenin
R=H β-Sorigenin





V



VI

Experimenteller Teil

Gewinnung und Reindarstellung der „Wasserdampfflüchtigen Substanz", des 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I).

A. Die feingepulverte Faulbaumrinde wurde mit schwefelsäurehaltigem Wasser zu einem Brei angerührt, der einige Tage stehenblieb. Hierauf wurde er verdünnt und mehrere Tage lang der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im abgekühlten Destillat schieden sich schmutziggelbe Kristalle ab. Dem filtrierten Destillat ließ sich durch Ausschütteln mit Äther, Chloroform oder Benzol ein Öl entziehen, das nur in geringer Menge stark verunreinigte gelbe Substanz enthielt. Wir trennten daher das beim Abkühlen des Destillates auskristallisierende Rohprodukt durch Filtration ab und verwarfen die wäßrige Lösung.

B. Da nach dieser Arbeitsweise die Ausbeuten an wasserdampfflüchtiger Substanz sehr gering waren, extrahierten wir die Rinde erschöpfend mit Alkohol. Der erhaltene Extrakt wurde auf dem Wasserbad im Vak. zur Trockne verdampft. Als Rückstand blieb eine dunkel gefärbte, zähe Masse, die nach dem Erkalten erstarrte, sich jedoch größtenteils in schwefelsäurehaltigem Wasser aufschlämmen ließ. Nach mehrtägigem Stehen destillierten wir diese Aufschlämmung mit Wasserdampf, bis sich aus dem Destillat keine nennenswerten Mengen an flüchtiger Substanz mehr abschieden. Das so erhaltene Rohprodukt war infolge der kurzen Destillationszeit bereits ziemlich rein.

a) Zur Darstellung von reiner Substanz befreiten wir zunächst das Rohprodukt von öligen Verunreinigungen durch Umkristallisieren aus Petroläther. Die so erhaltenen Kristalle waren noch nicht rein und orangegelb gefärbt. Oft wiederholte, fraktionierte Sublimation im Hochvakuum lieferte reine, zitronengelbe Verbindung.

b) Eine weniger umständliche Reinigungsmöglichkeit bot die Chromatographie. Das Rohprodukt wurde auf sehr kurze Säulen aus Zellulosepulver aufgebracht. Als Entwickler diente konz. Ammoniak. Die unterste, gelbgrüne Zone wurde rasch ausgewaschen, in eiskalte Salzsäure getropft und die ausgefallenen gelben Flocken mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vak. destilliert.

c) Am vorteilhaftesten erwies sich eine dritte Reinigungsmethode. Dabei unterwarfen wir das Rohprodukt mehrmals einer raschen Wasserdampfdestillation, wobei jedesmal nur die rasch und leicht flüchtigen Anteile aufgefangen wurden. Das Destillat ließ sich wie oben aufarbeiten. Auf diese Weise konnten wir in kurzer Zeit ohne Verluste reinste Substanz gewinnen. Die reine Verbindung ist in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und bildet aus Petroläther hell zitronengelbe Tafeln vom Schmp. 102—103° (korr.). Sdp. $_{0,05\ mm}$: 95—105° (Temp. des Luftbades).

$C_{12}H_{10}O_3$. Ber. MG 202,20. C 71,27, H 4,98.
Gef. (*Rast*, Campher) 200. C 71,17, H 5,20.

UV-Spektrum (Lösungsmittel Alkohol): Lage der Maxima bzw. Wendepunkte in λ (log ε), 221 (4,27); 262 (4,54); Wp 292 (3,56); Wp 303 (3,48); 317 (3,47); 394—397 (3,98).

Semicarbazon der Verbindung (I)

Aus methanolischer Lösung in üblicher Weise als derbe, braunrote Kristalle erhalten. Umgelöst aus Methanol, Schmp. 233° (Zers.) (korr.)

$C_{13}H_{13}N_3O_3$. Ber. N 16,21. Gef. N 16,0.

p-Nitrophenylhydrazon

Dunkelrote Kristalle, gereinigt durch Fällen aus Dioxanlösung mit Äther. Schmp. 264° (Zers.) (korr.).

$C_{18}H_{15}N_3O_4$. Ber. N 12,45. Gef. N 12,2.

Chromatographisches Verhalten

1. Papierchromatographie: Die Papierchromatographie war ein geeignetes Hilfsmittel zur Untersuchung des Reinheitsgrades gewonnener Substanzproben. Die Chromatogramme wurden auf S & S-Papier 2043 b aufsteigend entwickelt. Angegebene R_F-Werte sind Mittelwerte. Als Sprühreagens verwendeten wir *Paulys* Reagens oder 5%ige Sodalösung. als Entwickler A.) Isopropanol-Ammoniak (konz.) 6:20 oder B.) Isopropanol-HCl-(konz.)-Wasser 2:1:4.

Substanz	R_F-Wert im Lösungsmittel A	R_F-Wert im Lösungsmittel B	Färbg. mit *Pauly*-Rg.	Färbg. mit Sodalösg.
1-Hydroxy-2-acetylnaphthalin	0,78	0,80	orange	gelb
1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalin (I)	0,81	0,76	purpur	gelb
1,5-Dihydroxy-2-acetylnaphthalin	0,77	0,76	purpur	gelb
1,8-Dihydroxy-3,6-dimethyl-2-acetylnaphthalin (V)	0,85	0,00	gelb	gelb
Frangulaemodin	0,64	0,00	—	purpur
Chrysophanol	0,00	—	—	purpur

2. Präparative Chromatographie: An Säulen aus Magnesiumoxyd wurde eine Lösung der rohen Substanz in Aceton aufgetragen und mit Aceton entwickelt. Die verunreinigenden Anthrachinone blieben als rote Kopfzone hängen.

An Zellulosepulversäulen wurde mit konz. Ammoniak entwickelt. Die Anthrachinone werden langsamer eluiert, so daß eine gute Abtrennung der rascher laufenden Verbindung (I) möglich war.

Monoacetat von (I)

Beim kurzen Aufkochen einer Lösung von 0,1 g des gelben Stoffes in 5 ml Essigsäureanhydrid mit 0,05 g geschmolzenem Natriumacetat trat deutliche Aufhellung der anfangs stark gelben Lösung ein. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde hierauf mit Wasser zersetzt und das ausgeschiedene

Monoacetat abgesaugt. Es sublimierte bei 0,01 Torr bei ungefähr 140° in langen, schwach gelblichen Nadeln. Schmp. 168° (korr.).

$C_{14}H_{12}O_4$. Ber. C 68,84, H 4,95, CH_3CO 17,62.
Gef. C 68,93, H 5,05, CH_3CO 17,70.

Diacetat von (I)

Eine Lösung von 0,1 g des flüchtigen Stoffes in wenigen Tropfen Pyridin wurde mit 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Nach dem Eindampfen der fast farblosen Lösung im Vak. wurde der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Destillation der Kristalle bei 150° (Luftbad) und 0,02 Torr lieferte ein vollkommen farbloses Produkt vom Schmp. 147° (korr.).

$C_{16}H_{14}O_5$. Ber. C 67,13, H 4,93, CH_3CO 30,07.
Gef. C 67,13, H 5,08, CH_3CO 30,86.

Monomethyläther von (I)

0,1 g gelbe Substanz, 0,1 g fein gepulvertes Kaliumcarbonat, 0,5 ml Methyljodid und 3 ml Aceton erhitzten wir einige Stdn. im Bombenrohr auf 100—120°. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf in Wasser gegossen und dieses mehrmals mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des mit Na_2SO_4 getrockneten Äthers hinterblieb ein bräunlicher Rückstand. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin bildete der Monomethyläther gelbe Nadeln vom Schmp. 118° (korr.).

$C_{13}H_{12}O_3$. Ber. C 72,20, H 5,59, OCH_3 14,35.
Gef. C 72,12, H 5,31, OCH_3 14,3.

Zinkstaubschmelze[3]

In einem mit Steigrohr und Rührer versehenen Kölbchen von 50 ml Inhalt wurden 0,3 g Substanz (I), 0,3 g Kochsalz, 1,5 g Zinkchlorid und 0,3 g Zinkstaub zum Schmelzen erhitzt (Metallbad, 230°). Nun steigerten wir die Temperatur unter Rühren und hielten sie schließlich einige Min. auf 300°. Bei leichter Blasenbildung der Schmelze kondensierte sich an den kälteren Teilen der Apparatur ein gelbes Öl. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze zerkleinert und die löslichen Anteile zusammen mit dem Kondensat in ein Kugelrohr gewaschen. Bei der Destillation im Vak. erhielten wir neben geringen Mengen höher flüchtiger Kristalle als Hauptmenge ein farbloses Öl, das mit äther. Pikrinsäurelösung zum Pikrat umgesetzt wurde. Nach chromatographischer Zersetzung des Pikrates an Al_2O_3 wurde ein reiner Kohlenwasserstoff erhalten, der sich durch den Schmp. (79°), den Mischschmelzpunkt und das UV-Absorptionsspektrum als Naphthalin identifizieren ließ.

Oxydativer Abbau des Monomethyläthers

0,09 g Monomethyläther lösten wir in 300 ml reinstem Aceton. Unter Rühren wurden in die siedende Lösung nach und nach 0,3 g Kaliumpermanganat eingetragen. Hierauf wurde abgedampft und der Braunstein in wäßriger Aufschlämmung durch Einleiten von SO_2 gelöst. Der wäßrigen Lösung ließ sich durch Ausschütteln mit Äther ein farbloser, saurer Stoff entziehen. Zur Abtrennung nichtsaurer, öliger Anteile wurde die Bicarbonatlösung dieses Stoffes mit Äther ausgeschüttelt, die Bicarbonatlösung angesäuert und ausgeäthert. Die nach dem Verdampfen des getrockneten Äthers gewonnene Säure schmolz nach zweimaliger Sublimation bei 160°. Der Mischschmelzpunkt mit 3-Methoxy-phthalsäureanhydrid (aus 1-Hydroxy-5-methoxynaphthalin durch Permanganatabbau hergestellt) zeigte keine Erniedrigung.

Ein einfaches Gerät zur R_F-Bestimmung

Von

H. Berbalk

Aus dem Institut für Organische Chemie der Techn. Hochschule Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 26. Juli 1958)

Es wird ein einfach zu bauendes Gerät beschrieben, das die R_F-Werte von Papierchromatogrammen und -elektropherogrammen unmittelbar an einem Millivoltmeter abzulesen gestattet. Dabei kann die Laufweite der Lösungsmittelfront zwischen 10 cm und 200 cm betragen, so daß auch Durchlaufchromatogramme vermessen werden können.

Zur Charakterisierung von Papierchromatogrammen wird bekanntlich der R_F-Wert, also der Quotient aus Laufweite der Substanz und Laufweite der Lösungsmittelfront herangezogen. Die Bestimmung dieses Wertes erfolgt meist durch unmittelbares Ausmessen der Strecken und folgende Division. Ferner sind im Handel Nomogramme und Auswertblätter erhältlich, die auf das Chromatogramm aufgelegt werden und mit Hilfe der aufgedruckten Linien und Zahlen den R_F-Wert abzulesen erlauben, sowie verschiedene Auswertegeräte auf mechanischer Basis. Das hier beschriebene Gerät arbeitet nach dem Prinzip einer einfachen elektrischen Analogierechenmaschine.

Bei der Durchführung von Reihenversuchen erweist sich das Ausmessen und Rechnen als sehr zeitraubend, die Verwendung der durchsichtigen Auswertblätter führt bei schnellem Arbeiten leicht zu Fehlern, da man aus einer relativ großen Linienzahl jedesmal die richtige Linie aussuchen muß. Wir haben deshalb versucht, ein einfaches Gerät zu bauen, das diese Mängel nicht aufweist, sondern mit nur wenigen Handgriffen den R_F-Wert unmittelbar anzeigt. Dieser Apparat hat sich bisher gut bewährt, sofern es sich um visuelle Festlegung der Fleckenschwerpunkte handelt. Es besteht aber, wie weiter unten angedeutet wird,

durchaus die Möglichkeit, ihn durch geeignete Zusätze auch für photometrische Auswertung oder für Arbeiten mit einem Geigerzähler zu benützen.

Beschreibung des Gerätes

Ein Schleifdraht *SD* (Cekasdraht, 1 m lang, 0.3 mm Durchmesser) wird in geeigneter Weise auf einer Grundplatte so befestigt, daß neben ihn das Chromatogramm so aufgelegt werden kann, daß die Startlinie sich in gleicher Höhe wie der Drahtanfang *A* befindet (vgl. Abb. 1). Ein beweglicher Schleifer *Sch* wird mit einem durchsichtigen Lineal *L* (z. B. aus Plexiglas) versehen, damit man auch bei breiteren Chromatogrammstreifen sowohl die Frontlinie als auch die Fleckenschwerpunkte leicht einstellen kann. Als Anzeigeinstrument dient ein Millivoltmeter *mV* mit 100 mV und 0.1 mA Endausschlag (Innenwiderstand 1000 Ohm). Wird ein anderes Instrument verwendet, so ist der Vorwiderstand R_v so zu wählen, daß der Widerstand im Meßzweig wieder 1000 Ohm beträgt. Es sollte zweckmäßigerweise ein hochohmiges Meßinstrument verwendet werden, da es ja für einen Teil des Schleifdrahtes einen Nebenschluß darstellt, der nur dann vernachlässigt werden kann, wenn der Widerstand des Nebenzweiges hoch gegenüber dem des Meßdrahtes ist. Wird dies nicht beachtet, so stimmen die wahren R_F-Werte nicht mit denen der linearen Teilung des Anzeigeinstrumentes überein. Der Widerstand R_1 (etwa 10 Ohm, 2 Watt) begrenzt den Meßbereich, während der veränderliche Widerstand R_2 zur Eichung des Gerätes (siehe Meßvorgang) dient. Als Stromquelle wird entweder eine Monozelle oder ein Akkumulator mit etwa 2 V Spannung verwendet, der über den Schalter *S* eingeschaltet wird. Für R_2 eignet sich ein Potentiometer mit 600 bis 700 Ohm Endwert und 1 bis 2 Watt Belastbarkeit. Nötigenfalls wird es mit einem Feintrieb versehen, um das Einstellen zu erleichtern. An Stelle des ausgespannten Schleifdrahtes kann auch ein Potentiometer oder eine Kohlrausch-Walze Verwendung finden. Der Schleifer bzw. das Meßlineal wird dann eben mit einem Seilzug, ähnlich den Skalentrieben bei Radioapparaten, durch das Drehen der Potentiometerachse verschoben.

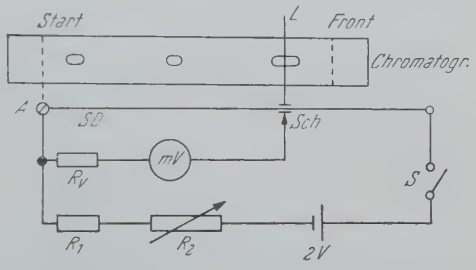


Abb. 1. Schaltskizze. (Zeichenerklärung siehe Text)

Meßvorgang

Das zu vermessende Chromatogramm wird neben dem Schleifdraht so befestigt, daß die Startlinie auf der Höhe des Punktes *A* zu liegen

kommt. Sodann wird der Schleifer auf die Lösungsmittelfront geschoben und mit R_2 am Instrument der Wert 100 eingestellt. Bringt man nun den Schleifer mit den Fleckenschwerpunkten zur Deckung, so kann man am Anzeigeinstrument unmittelbar das Hundertfache des R_F-Wertes ablesen.

Handelt es sich um Durchlaufchromatogramme oder will man die R_F-Werte auf den Wert einer Test- bzw. Bezugssubstanz beziehen, so wird der Schleifer auf diesen Bezugsfleck gebracht und mit R_2 der bekannte zugehörige R_F-Wert (bzw. wieder der Wert 100) eingestellt. Der weitere Meßvorgang ist sodann derselbe wie oben.

Zusätze

Wird an die Stelle des Schleiferlineals eine Lampe mit Spaltblende unterhalb und eine Photozelle oberhalb des Chromatogrammstreifens angebracht, so kann das Fleckenmaximum in üblicher Weise photometrisch bestimmt werden. Das Anbringen eines Zählrohres mit Schlitzblende am Lineal ermöglicht die Auswertung von Chromatogrammen radioaktiver Substanzen. Der gleichzeitig erfolgende Vorgang zur R_F-Wertbestimmung wird dadurch nicht geändert.

Das hier beschriebene Gerät arbeitet sehr sicher und schnell, so daß ein Chromatogramm in wenigen Minuten einwandfrei ausgewertet werden kann. Auf dem gleichen Weg können natürlich auch Papierelektropherogramme vermessen werden.

Synthesen von Heterocyclen

14. Mitt.: Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Wanderung von Methylgruppen

Von

E. Ziegler und H. Maier

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Juli 1958)

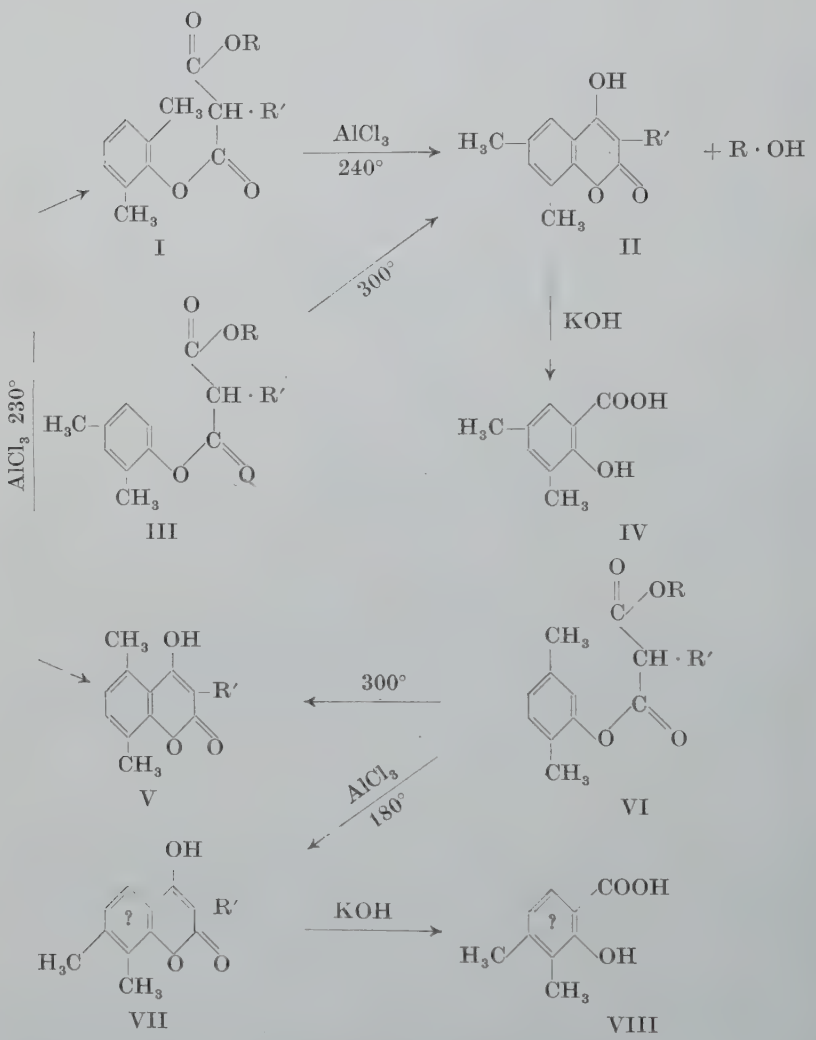
Analog dem Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester[1] läßt sich auch der entsprechende n-Butylmalonsäureester unter Wanderung einer Methylgruppe cyclisieren. Unter dem Einfluß von $AlCl_3$ entsteht in diesem Falle vorwiegend 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin II.

Durch Verschmelzen von Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester mit $NaCl$-$AlCl_3$ auf etwa 185° entsteht, wie in der 10. Mitteilung[1] dieser Reihe beschrieben worden ist, 4-Hydroxy-6,8-dimethylcumarin. Auch die Bildung des isomeren 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarins ist nachgewiesen worden, was für eine zeitlich aufeinanderfolgende Wanderung der Methylgruppe spricht.

Weitgehend ähnlich verhält sich der n-Butylmalonsäureester des 2,6-Dimethylphenols. Beim Erhitzen dieses Esters (I) mit $AlCl_3$ auf 240° (4 Min.) entsteht in rund 55%iger Ausbeute 3-Butyl-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (II). Letzteres läßt sich auch aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester (III) nach dem „thermischen Verfahren" (50 Min. bei 300°) synthetisieren. Die Ausbeuten an II sind in beiden Fällen praktisch gleich, so daß von einem besonders aktivierenden Einfluß der CH_3-Gruppen in I nicht gesprochen werden kann. In der Kalischmelze wird das Cumarin II zur 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzoesäure IV abgebaut.

---

[1] *E. Ziegler* und *H. Maier*, Mh. Chem. **89**, 143 (1958).



R = der jeweils entsprechende Dimethyl-phenol-Rest
R′ = —$CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$

Durch eine geringfügige Abänderung der Reaktionsbedingungen kann aus I das isomere 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarin (V), das auch durch Thermolyse des Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-esters (VI) darstellbar ist, erhalten werden. Bei der Behandlung des Esters VI mit $AlCl_3$ (9 Min. bei 180°) entsteht jedoch ein Gemisch zweier Verbindungen, wovon der einen ebenfalls die Struktur V, der anderen wahrscheinlich die Struktur VII zukommt. Für diese Struktur spricht der Abbau der Verbindung VII durch Kalischmelze zur bisher nicht bekannten 2-Hy-

droxy-3,4-dimethylbenzoesäure (s. VIII). Dieses Ausschlußverfahren gewinnt durch die Synthese des 3-Butyl-4-hydroxy-5,7- bzw. des 3-Butyl-4-hydroxy-6,7-dimethylcumarins an Wahrscheinlichkeit, da diese Cumarine mit VII nicht identisch sind.

Der Benzylmalonsäure-ester des 2,6-Dimethylphenols gibt infolge Instabilität seines in α-Stellung befindlichen Substituenten[2] gegenüber $AlCl_3$ nur in sehr geringer Menge 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarin[1]. Keine definierbaren Produkte liefern unter analogen Reaktionsbedingungen die n-Butylmalonsäure-ester des Trichlor- und Tribrom-phenols.

Im Zusammenhang mit den Problemen der Konstitutionsermittlung sind noch Capronsäure-ester verschiedener Dimethylphenole hergestellt und dann der *Fries*schen Reaktion unterworfen worden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind, da sie nichts Neues bringen, lediglich im experimentellen Teil niedergelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, wofür wir Dank sagen.

Experimenteller Teil

1. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I):* 16 g n-Butylmalonsäure und 24,4 g 2,4-Dimethylphenol werden mit 13 ccm $POCl_3$ 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Schütteln des Rohproduktes mit verd. Lauge tritt nach einiger Zeit Kristallisation ein. Aus Wundbenzin, Alkohol oder Alkohol-Wasser Spieße vom Schmp. 75,5—76°. Ausb. 27 g = 73,3% d. Th.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 75,19, H 7,65.

2. *n-Butylmalonsäure-bis(2,4-dimethylphenol)-ester (III):* 12 g n-Butylmalonsäure und 18,3 g 2,4-Dimethylphenol werden mit 12 ccm $POCl_3$ versetzt und 1½ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit H_2O wird ausgeäthert und die ätherische Lösung mehrmals mit verd. Säure behandelt. Durch Destillation des Ätherrückstandes ($Sdp._4$ 237—238°) erhält man 20,2 g = 73,2% d. Th. an Diester III.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 75,23, H 7,72.

3. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester (VI):* Ein Gemisch von 16 g n-Butylmalonsäure, 24,4 g 2,5-Dimethylphenol und 13 ccm $POCl_3$ wird 2½ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung kristallisiert man das Rohprodukt aus Alkohol-Wasser. Der vorerst ölig anfallende Ester kann durch Kühlung und Schütteln zur Kristallisation gebracht werden. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 40—41°. Ausb. 31 g = 84,2% d. Th.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 74,94, H 7,88.

4. *3-n-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (II):* a) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester(I): Ein Gemisch von 5 g des Esters I und 4,5 g $AlCl_3$ wird mit Hilfe eines Kölbchens in ein auf 240° erhitztes Bad gebracht und 4 Min. darin belassen. Nach Zersetzen der Schmelze

[2] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

mit verd. HCl wird durch Aufnehmen in verd. Lauge eventuell nicht umgesetzter Ester I abgeschieden. Das dann in Freiheit gesetzte Cumarin II unterwirft man der H_2O-Dampfdestillation. Rohausbeute 2,5 g; aus Benzol bzw. wenig Eisessig derbe Spieße vom Schmp. 181,5—182,5°. Reinausb. 1,8 g = 54,5% d. Th.

$C_{15}H_{18}O_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,16, H 7,57.

b) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester III: 3 g des isomeren Esters III werden durch 50 Min. auf 300° erhitzt und die anfallende Schmelze analog, wie unter 4. a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 55—65% d. Th.

Sowohl der Schmp. und Mischschmp. (182°) als auch die Werte der Molekulargewichts-Bestimmung in Naphthalin beweisen die Identität des so hergestellten Produktes mit dem Cumarin II.

Mol.-Gew. Ber. 246,22. Gef. 274,9, 246,7, 256,5.

5. *3-n-Butyl-6,8-dimethyl-4-acetoxycumarin*: Die Acetylierung von II in Essigsäureanhydrid gibt ein aus Cyclohexan in Nadeln kristallisierendes Acetat vom Schmp. 131—132°.

$C_{17}H_{20}O_4$. Ber. C 70,82, H 6,99. Gef. C 70,74, H 7,14.

6. *2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzoesäure (IV)*: 2,5 g 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin II werden unter gutem Rühren innerhalb von 5 Min. in eine auf 240° erhitzte Schmelze aus 30 g KOH gebracht und durch 20 Min. auf dieser Temperatur belassen. Nach Aufnehmen mit H_2O und Abtrennen unlöslicher Anteile fallen durch Ansäuern 1,4 g = 84% d. Th. an Carbonsäure IV an. Das durch Vakuum-Sublimation (140°/12 mm) gereinigte Produkt schmilzt bei 180°.

7. *3-n-Butyl-5,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (V)*: a) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I): 21,6 g des Esters I werden auf 230° erhitzt, dann erst 16,2 g $AlCl_3$ hinzugegeben und 4 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Umfällen der Schmelze und ihrem Behandeln mit H_2O-Dampf verbleiben 36% d. Th. an Rohprodukt. Aus Benzol in feinen Nadeln, aus Eisessig oder wenig Methanol Oktaeder vom Schmp. 168—169°. Ausb. an reinem Produkt 4,1 g = 27,7%.

$C_{15}H_{18}O_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,26, H 7,45.

b) Aus n-Butylmalonsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester VI): 3,68 g des Esters VI werden durch 70 Min. bei 300° der Thermolyse unterworfen. Nach der unter 7. a) beschriebenen Aufarbeitung verbleiben 0,7 g = 28,4% d. Th. an Cumarin V vom Schmp. 169—170°.

8. *3-n-Butyl-7,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (VII)?*: In diesem Falle werden 7,4 g Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester VI mit 5,4 g $AlCl_3$ 9 Min. auf 180° erhitzt. Aus insgesamt drei solchen Ansätzen können nach ihrer Aufarbeitung 7,4 g an laugenlöslichen Produkten erhalten werden. Dieses Gemisch wird vorerst aus Eisessig kristallisiert, wobei zuerst das 3-Butyl-5,8-dimethyl-4-hydroxycumarin V ausfällt. Im Filtrat finden sich hauptsächlich die feinen Nadeln des 3-Butyl-7,8-dimethyl-4-hydroxycumarins VII. Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation werden schließlich 2,8 g = 20% d. Th. an V und 2,2 g = 15,7% d. Th. an VII erhalten. Letzteres kristallisiert auch aus Benzol und schmilzt bei 157—158°.

$C_{15}H_{18}O_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,21, H 7,36.

9. *2-Hydroxy-3,4-dimethylbenzoesäure (VIII)?:* 0,7 g des Cumarins VII werden in eine Schmelze von 25 g KOH eingetragen und die Temperatur für 25 Min. auf 250° gehalten. Nach der Aufarbeitung fällt ein Öl an, das erst allmählich erstarrt. Durch Sublimation im Vak. (125°/12 mm) kann die bisher unbekannte Verbindung leicht rein erhalten werden. Aus Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 158—160°. Ausb. 0,1 g = 18,1% d. Th. Die alkohol. Lösung gibt mit $FeCl_3$-Lösung eine intensive blaue Farbreaktion.

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,04, H 6,07. Gef. C 65,30, H 6,18.

10. *Benzylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester:* 18 g Benzylmalonsäure werden mit 24,4 g 2,6-Dimethylphenol und 19 ccm $POCl_3$ vermengt und 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit verd. Lauge fallen 36 g = 92,8% d. Th. Ester an, der aus Alkohol in Nadeln kristallisiert. Schmp. = 101—101,5°.

$C_{26}H_{26}O_4$. Ber. C 77,58, H 6,52. Gef. C 77,67, H 6,74.

11. *5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin*[1]*:* 8 g Benzylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester werden mit 5,4 g $AlCl_3$ vermengt und 3 Min. lang auf 230° erhitzt. Das auf die übliche Art gewonnene Rohprodukt wird vorerst mit Nitrobenzol angerieben und dann mehrmals aus Chlorbenzol kristallisiert. Spieße vom Schmp. 254°, Ausb. 0,1 g = 2,6% d. Th.

$C_{11}H_{10}O_3$. Ber. C 69,45, H 5,31. Gef. C 69,75, H 5,55.

12. *n-Butylmalonsäure-bis-(3,5-dimethylphenol)-ester:* Aus 6 g Butylmalonsäure, 9,3 g 3,5-Dimethylphenol und 4,9 ccm $POCl_3$ entstehen 12 g, d. s. 86,9% d. Th. des gewünschten Esters. Da er als Öl anfällt und sich bei der Destillation im Vak. z. T. zersetzt, wurde auf seine Analyse verzichtet.

13. *3-n-Butyl-5,7-dimethyl-4-hydroxycumarin:* 3,68 g des unter 12) beschriebenen Esters werden 30 Min. auf 300° erhitzt und nach der üblichen Aufarbeitung 2,2 g Rohprodukt erhalten. Aus Eisessig Spieße vom Schmp. 199,5—200,5° (73% d. Th.). In kaltem Alkohol bzw. Benzol ist dieses Cumarin wesentlich schwerer löslich als das isomere 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin.

$C_{15}H_{18}O_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,06, H 7,44.

14. *n-Butylmalonsäure-bis-(3,4-dimethylphenol)-ester:* Nach der Aufarbeitung eines Ansatzes aus 6 g Butylmalonsäure, 9,3 g 3,4-Dimethylphenol und 4,9 ccm $POCl_3$ entsteht vorerst ein Öl, das durch Ausäthern isoliert werden muß. Der nach längerem Stehen sich bildende Kristallbrei wird aus wenig Alkohol oder aus Wundbenzin kristallisiert. Der Schmp. der Plättchen liegt bei 60—61°. Ausb. 10 g = 72,4% d. Th.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 75,00 H 7,61. Gef. C 74,80, H 7,61.

15. *3-n-Butyl-6,7-dimethyl-4-hydroxycumarin:* Aus 3,68 g Butylmalonsäure-bis-(3,4-dimethyl)-ester entstehen durch 30 Min. langes Erhitzen auf 300° 2 g des rohen Cumarins. Bei raschem Abkühlen einer eisessigsauren Lösung kristallisiert diese Substanz in dünnen, zu Fächern vereinigten Spießen, die sich nach längerem Stehen vollständig in Würfel verwandeln. Langsames Auskristallisieren aus Eisessig liefert nur Würfel. Das reine Produkt (Ausb. 65% d. Th.) schmilzt bei 207—208°.

$C_{15}H_{18}O_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,40, H 7,52.

16. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester:* Aus 8 g Butylmalonsäure, 19,8 g 2,4,6-Trichlorphenol und 9,5 ccm $POCl_3$ entstehen (2 Stdn. bei 100°) 24 g Rohester. Aus Alkohol Spieße, aus Essigester Prismen vom Schmp. 97,5—98,5°; Ausb. 19 g = 73,1% d. Th.

$C_{19}H_{14}Cl_6O_4$. Ber. C 43,96, H 2,72. Gef. C 43,99, H 2,99.

17. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,4,6-tribromphenol)-ester:* Unter analogen Bedingungen entstehen aus 6 g Butylmalonsäure, 24,9 g Tribromphenol und 7,5 ccm $POCl_3$ 28,5 g Rohester. Aus Amylacetat oder Essigester Nadeln vom Schmp. 142—144°; Ausb. 24 g = 81,3% d. Th.

$C_{19}H_{14}Br_6O_4$. Ber. C 29,04, H 1,80. Gef. C 29,28, H 2,05.

18. *Capronsäure-(2,6-dimethylphenol)-ester:* 17,4 g Capronsäure, 18,1 g 2,6-Dimethylphenol und 15,5 g $POCl_3$ werden 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das auf die übliche Art gewonnene Rohprodukt muß vorerst in Äther aufgenommen und dann im Vak. ($Sdp._{12}$ = 143°) destilliert werden. Ausb. 22,3 g = 68% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,39, H 9,40.

19. *n-Pentyl-(4-hydroxy-2,6-dimethyl)-phenylketon:* 3,3 g Capronsäure-(2,6-dimethylphenol)-ester werden in 16,5 g Nitrobenzol gelöst, 2,05 g $AlCl_3$ zugefügt und das Gemisch dann 90 Min. auf 60° erhitzt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 1,5 g = 45,5% d. Th. an Rohketon. Dieses gibt keine $FeCl_3$-Reaktion. Aus Cyclohexan Prismen vom Schmp. 108—109°.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,24, H 9,12.

20. *Capronsäure-(2,4-dimethylphenol)-ester:* Aus 11,6 g Capronsäure, 12,2 g 2,4-Dimethylphenol und 6,4 ccm $POCl_3$ bilden sich nach 1 Stde. bei 100° 16,5 g = 75% an Rohester. Die Reinigung erfolgt durch Destillation ($Sdp._{12}$: 157°).

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,58, H 9,16.

21. *n-Pentyl-(2-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenylketon:* 13,2 g Capronsäure-(2,4-dimethylphenol)-ester werden mit 9,5 g $AlCl_3$ 10 Min. lang auf 160° erhitzt. Das wasserdampfflüchtige Keton wird im Vak. ($Sdp._{12}$: 166—167°) destilliert. Ausb. 10 g = 75,1% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,09, H 9,32.

22. *Capronsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester:* 11,6 g Capronsäure, 12,2 g 2,5-Dimethylphenol und 6,4 g $POCl_3$ werden durch 90 Min. auf 100° erhitzt. Ausbeute 17 g = 77,2%; ($Sdp._{12}$: 152—153°.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. 76,31, H 9,15. Gef. 76,50, H 9,30.

23. *n-Pentyl-(2-hydroxy-3,6-dimethyl)-phenylketon:* Man erhitzt 10,6 g Capronsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester mit 6,75 g $AlCl_3$ 10 Min. auf 160°. Aus dem Reaktionsgemisch wird das o-Hydroxy-keton durch H_2O-Dampfdestillation entfernt und durch Vakuumdestillation ($Sdp._{12}$ = 159—160°) gereinigt. Ausbeute 7 g = 54,7% d. Th. Das o-Hydroxy-keton gibt, in Alkohol gelöst, eine intensive violette $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,20, H 9,22.

24. *n-Pentyl-(4-hydroxy-2,5-dimethyl)-phenylketon:* Aus dem Rückstand der unter 23. erwähnten Operation mit H_2O-Dampf fällt das p-Hydroxyketon an. Aus Cyclohexan bzw. Benzol Spieße vom Schmp. 104,5—105,5°. Ausb. 5 g = 39% d. Th. Eine alkoholische Lösung zeigt keine $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{14}H_{20}O_2$. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,47, H 9,31.

Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen

1. Mitteilung

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 21. Juli 1958)

Es wurde die katalyt. Reduktion des α-Azido-diphenylacetonitrils (II) untersucht. Diese verlief ohne Abspaltung von Stickstoff unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff. Als Reduktionsprodukt wurde das 4-Imino-5,5-diphenyl-dihydro-1,2,3-triazol (IV) erhalten. Ein Konstitutionsbeweis wurde erbracht.

Die katalyt. Reduktion von Aziden ist seit ihrer Einführung durch *A. Bertho*[1] und *K. Freudenberg*[2] zu Beginn der Dreißigerjahre als eine der Standardmethoden zur Gewinnung primärer Aminoverbindungen aus Halogeniden besonders beliebt, da die Reaktion nahezu quantitativ und unter den schonendsten Bedingungen durchgeführt werden kann. Außerdem ist die katalyt. Reduktion vollkommen frei von störenden Nebenreaktionen, wenn nicht andere, unter den Versuchsbedingungen reduzierbare Gruppen im Molekül vorhanden sind.

Wird die Reaktion $RN_3 + H_2 \longrightarrow RNH_2 + N_2$

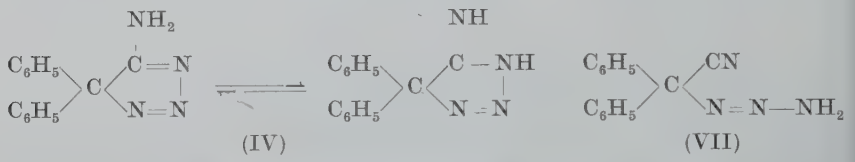
in geschlossener Apparatur bei konstantem Druck durchgeführt, dann bleibt das Gasvolumen während des ganzen Umsatzes konstant. Das Fortschreiten der Reduktion kann also nicht an einer Abnahme des Gasvolumens verfolgt werden.

Es war daher sehr überraschend, als bei der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils (II, Vers. 3) in Alkohol eine Wasserstoffaufnahme in der Schüttelapparatur von nahezu $^3/_4$ Mol festgestellt wurde, da aus zahlreichen früheren Versuchen bekannt war, daß Nitrilgruppen

[1] *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **495**, 113 (1932).

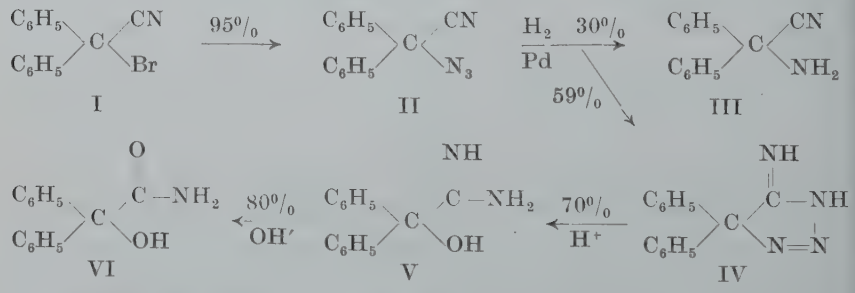
[2] *K. Freudenberg, H. Eichel* und *F. Leutert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1183 (1932).

unter den Reaktionsbedingungen bei Verwendung des gleichen Katalysators nicht angegriffen werden. Nach Aufarbeitung wurden 60% d. Th. einer Verbindung erhalten, deren aus der Elementaranalyse hervorgehende Summenformel $C_{14}H_{12}N_4$ zeigte, daß bei der katalyt. Reduktion kein Stickstoff abgespalten wurde, sondern die neue Verbindung nur durch Addition von 1 Mol H_2 an das Azidodiphenylacetonitril hervorgegangen war. Als Nebenreaktion im Sinne der normalen Azidhydrogenolysegleichung war die Bildung des erwarteten (III) erfolgt. Die Entscheidung zwischen den beiden möglichen Strukturen für die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$, die Cyclotautomeren (IV) oder die acyclische Diazoamid-(triazen)-struktur (VII)



konnte durch folgende Abbaureaktionen zugunsten der Formel (IV) entschieden werden.

Die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ verliert bei Behandlung mit verd. HCl ein Mol Stickstoff und geht unter Wasseraufnahme in eine stark basische Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O$ über (Vers. 4). Diese muß das bisher unbekannte Amidin der Benzilsäure (V) vorstellen, denn sie wird durch Behandlung mit Sodalösung unter NH_3-Abspaltung zu dem bekannten Benzilsäureamid (VI, Vers. 5) hydrolysiert (Identifizierung durch Schmelzpunkt und weitere Verseifung zu Benzilsäure).



bzw. Tautomeres

Triazene der Formel (VII) mit freier Diazoamidgruppe, welche erstmalig von *Dimroth*[3] durch Zinnchlorürreduktion von Arylaziden dargestellt wurden, sind äußerst unbeständig und zerfallen durchweg schon bei mäßigem Erhitzen mit oder ohne Lösungsmittel in Arylamin und Stickstoff. Unsere Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ (IV) ist dagegen beim Erhitzen bis zum Schmp. (180°) stabil. Beim Zerfall in wäßr. HCl entsteht nicht das

[3] *O. Dimroth*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 2376 (1907).

Aminodiphenylacetonitril (III), welches aus Verbindung (VII) hervorgehen sollte, sondern das Amidin der Benzilsäure (V). Wir können deshalb für die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ die offene Formel VII nicht als zutreffend ansehen, so daß die alternative Struktur IV zutreffen muß. Die sehr leicht erfolgende stufenweise Hydrolyse von (IV) zunächst in saurer, dann in alkalischer Lösung, führt zu Benzilsäureamid und N_2, letztendlich also zu den Bruchstücken N_2, NH_3 und Benzilsäure (= Diphenylglykolsäure). Eine recht nahe Analogie läßt sich in der Säurehydrolyse des 5-Hydroxy-1.2.3-triazols aufzeigen. Diese braucht infolge der Aromatizität des Substrates wohl härtere Bedingungen, führt aber durchaus vergleichbar zu N_2, NH_3 und Glykolsäure[4].

Als Nebenprodukt der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils wird, wie erwähnt, in 30%iger Ausbeute das normale Reaktionsprodukt, das α-Aminodiphenylacetonitril (III), erhalten. Die Darstellung von (III) aus Benzophenonimin und Blausäure ist bereits in der Literatur beschrieben[5]. Die Konstitution unseres Produktes (III) wurde durch Hydrolyse zu Benzophenon (IX) und durch eine neue Zweitsynthese von (III) aus Bromdiphenylacetonitril (I) und flüssigem Ammoniak in Äther (Vers. 6) sichergestellt.

Für den anormalen Reaktionsverlauf bei der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils, welcher zur Triazolringbildung führte, sind unseres Wissens noch keine Parallelen in der Literatur beschrieben. Da schon viele α-Azidocarbonsäurederivate einer katalyt. Reduktion unterworfen wurden, nirgends aber über eine ähnliche Nebenreaktion berichtet ist, darf man annehmen, daß die beiden Phenylgruppen am α-C-Atom zumindest entscheidend die Ausbeuten an Triazol beeinflussen. An anderen α-Azidonitrilen, die prinzipiell ähnlich reagieren sollten, ist die Reaktion infolge geringer Ausbeuten vielleicht bisher der Beobachtung entgangen.

Die hier erhaltenen Ergebnisse der katalyt. Hydrierung des Azidodiphenylacetonitrils können als experimenteller Beweis für die theoretischen Vorstellungen über den Mechanismus der katalyt. Hydrierung von Aziden, welche schon *A. Bertho*[6] äußerte, gewertet werden. *Bertho* vertrat die Ansicht, daß die Addition des Wasserstoffs primär am endständigen Stickstoffatom der Azidogruppe erfolge. Das intermediär gebildete Triazen sei, wie *Dimroth* zeigte, ein äußerst unbeständiger Verbindungstyp, welcher in Lösung schon bei Zimmertemperatur Stickstoff verliere und in das Amin übergehe. Deshalb könne als Reaktionsprodukt der katalyt. Hydrierung eines Azides bei Zimmertemp. nur das entsprechende Amin isoliert werden.

---

[4] *Th. Curtius* und *A. Bockmühl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2441 (1910).

[5] *G. E. P. Smith* und *F. W. Bergstrom*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 2095 (1934).

[6] *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

In unserem Fall vermag sich das intermediär gebildete Triazen durch Cycloisomerisierung zum beständigeren Triazol zu stabilisieren und auf diese Weise der Stickstoffabspaltung und Weiterreaktion zum Amin zu entziehen.

Experimenteller Teil

Vers. 1: Ausgangsmaterial: *α-Bromdiphenylacetonitril (I)* (vgl. auch[7]): Das Diphenylacetonitril wurde aus Mandelsäurenitril und Benzol mittels $AlCl_3$[8] dargestellt. Die Bromierung wurde durch Zutropfen der berechneten Menge Br_2 bei 110° durchgeführt, wobei durch UV-Licht aus einer neben den Reaktionskolben gestellten Eintauchlampe die Reaktion wesentlich beschleunigt werden kann. Aufgearbeitet wurde in üblicher Weise durch Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser, Durchschütteln mit $NaHSO_3$-Lösung zur Entfernung überschüssigen Broms und mit $NaHCO_3$-Lösung zum Entfernen der HBr. Schließlich wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und der Rückstand des Ätherextraktes aus Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausbeuten um 90% d. Th., farblose Prismen vom Schmp. 32—34°.

Vers. 2: *α-Azidodiphenylacetonitril (II):* 35 g Bromdiphenylacetonitril wurden in 500 ml Aceton gelöst, eine Lösung von 20 g NaN_3 in 200 ml Wasser zugegeben und die klare Lösung des Reaktionsgemisches über Nacht stehengelassen. Das Aceton wurde abdestilliert, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt, die äther. Lösung gründlich mit Wasser gewaschen und der Eindampfrest der getrockneten Ätherlösung aus Petroläther zur Kristallisation gebracht. Erhalten wurden 25 g (95% d. Th.) farbloser Kristalle, welche einen Schmp. von 41° zeigten. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert. Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich.

$C_{14}H_{10}N_4$ (234,25). Ber. N 23,92. Gef. N 23,78.

Vers. 3: *5,5'-Diphenyl-4-imino-dihydro-1,2,3-triazol (IV) und α-Aminodiphenylacetonitril (III)*: 3 g Azidodiphenylacetonitril (II) wurden in 50 ml Alkohol gelöst und mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur bei Normaldruck hydriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 221 ml gemessen (ber. für 1 Mol 320 ml). Vor der Aufarbeitung wurde die schon während der Hydrierung einsetzende Kristallisation durch Eiskühlung vervollständigt. Niederschlag und Katalysator wurden im Soxhletapparat mit Alkohol extrahiert und der Extrakt der vollständigen Kristallisation in der Kälte überlassen; 1,8 g (59% d. Th.) farbloser Prismen wurden isoliert. Beim Erhitzen erfolgt Umbildung der Kristalle unter Dekrepitieren ab 160°. Die Verbindung zeigt einen scharfen Zersp. unter Gasentwicklung bei 187°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{14}H_{12}N_4$ (236,27). Ber. C 71,16, H 5,12, N 23,72.
Gef. C 71,21, H 5,20, N 23,57.

Die Verbindung (IV) ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Benzol, Aceton) schwer löslich und mit Alkoholdampf flüchtig; in Lauge unlöslich, wird sie von alkohol. Lauge auch bei längerem Kochen nicht angegriffen. In Essigsäure und Mineralsäuren erfolgt jedoch schon bei Zimmertemp. Zersetzung unter Stickstoffentwicklung.

[7] *P. Kaufmann, M. B. Frankel* und *H. S. Mosher*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5794 (1954).

[8] Org. Synth., Coll. Vol. **I**, 336.

Das Filtrat der alkohol. Hydrierlösung wurde mit soviel Wasser versetzt, daß bei 50° eben noch keine Trübung auftrat und dann der Kristallisation in der Kälte überlassen. 0,7 g farblose Kristalle von Aminodiphenylacetonitril (III) vom Schmp. 100° (Lit. Schmp. 100—101°[5]) schieden sich ab. Die Verbindung (III) ist in organischen Lösungsmitteln und in Mineralsäuren leicht löslich.

Vers. 4: *Benzilsäureamidin (V):* 1 g des Aminotriazols (IV) wurde mit 10,5 ccm wäßr. HCl bei 50° durch 10 Min. digeriert, wobei unter Gasentwicklung allmählich vollkommene Lösung eintrat. War diese erfolgt, wurde abgekühlt, unter Eiskühlung mit 2 n NaOH alkalisiert und mit Essigsäure auf pH 11—12 eingestellt. Das ausgeschiedene Amidin (0,8 g, d. s. 83% d. Th.) wurde abfiltriert und aus einem Gemisch von Essigester/Äther oder Alkohol/Äther umkristallisiert; Schmp. 147—149°. Zur Analyse wurde aus Essigester/Äther umkristallisiert.

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,27). Ber. C 74,31, H 6,24, N 12,38.
Gef. C 74,77, H 6,32, N 12,49.

Die Verbindung (V) ist in Äther und Benzol schwer, in Essigester und Alkohol sowie in wäßr. Mineralsäuren leicht löslich. Die wäßr. Lösung des kristallin erhaltenen Chlorhydrates (Schmp. 135—140°) reagiert neutral, durch Zusatz von Sodalösung wird die Base nur unvollständig ausgefällt. Sie wird in heißer alkalischer Lösung schnell zersetzt, während ein Erhitzen in Säuren ohne Einwirkung bleibt.

Vers. 5: *Benzilsäureamid (VI) aus dem Amidin (V):* 0,4 g Benzilsäureamidin wurden in 40 ml verd. Sodalösung 2 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt, wobei während des Kochens Ammoniak entweicht. Die nach dem Abkühlen filtrierten Kristalle wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. 0,32 g (80% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 155° (VI) (Lit. Schmp.[9] 154—155°). 0,2 g (VI) wurden in 10 ml 2 n NaOH durch 3 Stdn. am Drahtnetz erhitzt, die klare alkalische Lösung wurde nach dem Abkühlen mit Salzsäure angesäuert, die ausgeschiedene Säure abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 147°. Eine Mischprobe mit Benzilsäure (Schmp. 147°) lag bei 147°.

Vers. 6: *Aminodiphenylacetonitril (III) aus Bromdiphenylacetonitril (I):* 5 g Bromdiphenylacetonitril (I) wurden in 100 ml Äther gelöst, 50 ml flüssiges NH_3 zugegeben und die Reaktionsmischung im Autoklaven 36 Stdn. bei Zimmertemp. sich selbst überlassen. Der durch Abdampfen des NH_3 und des Äthers gewonnene Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Mit verd. HCl wurden die basischen Bestandteile herausgeholt, welche mit $NaHCO_3$-Lösung wieder in Freiheit gesetzt wurden. Die ölig ausgefallene Base (3,1 g) wurde durch Anreiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht und nach Abfiltrieren aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 100° (Lit. Schmp. 100—101°[5]). Eine Mischprobe mit der Base aus Versuch 3 lag bei 100°.

Zur weiteren Identifizierung von (III) wurde 1 g des Aminodiphenylacetonitrils (III) in verd. Salzsäure gelöst und die klare Lösung am Wasserbad erhitzt. Bald trübte sich die Reaktionsmischung. Nach 1 Stde. wurde abgebrochen, ausgeäthert und der Rückstand des Ätherextraktes in etwas verd. Alkohol durch Animpfen kristallisiert. Schmp. 48°. Ein Mischschmelzpunkt mit Benzophenon gab keine Depression.

---

[9] *H. Klinger* und *O. Standke*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **22**, 1214 (1889).

Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen

2. Mitteilung

Von

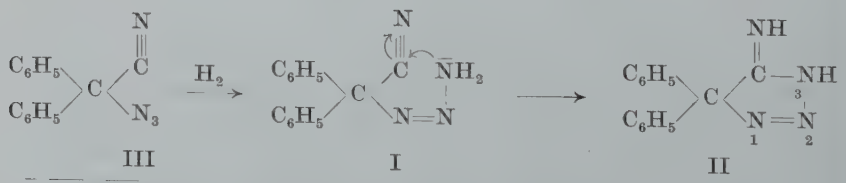
K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 21. Juli 1958)

Die aus dem Azidodiphenylacetonitril[1] (III) leicht erhältliche α-Azidodiphenylessigsäure (V) wurde in verschiedene Derivate übergeführt und deren Verhalten bei der katalyt. Reduktion untersucht. Während die Azidosäure selbst nahezu quantitativ die entsprechende Aminosäure gab, konnte bei Reduktion der Ester, wenn diese in alkohol. Lösung durchgeführt wurde, in Ausbeuten bis zu 70% eine Verbindung $C_{14}H_{11}N_3O$ (XVII) erhalten werden, welche als 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol identifiziert wurde. Bei der — der Aminotriazolbildung aus Azidodiphenylacetonitril[1] entsprechenden — Reaktion werden um so höhere Ausbeuten erzielt, je positivierter das Carboxyl-C-atom durch Veresterung mit geeigneten Alkoholen gemacht werden kann.

An anderer Stelle[1] wurde über die katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils berichtet. Die Reaktion führte nicht in bekannter Weise zum Amin, sondern das intermediär gebildete, bisher an anderen Substraten nur theoretisch postulierte[2] Triazen (I) stabilisiert sich durch Cycloisomerisierung zu einem Aminotriazol (II). Die Cycloisomerisierung des hypothetisch postulierten Triazens (I) zum Aminotriazol bzw. Iminodihydrotriazol (II)



III I II

[1] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 557 (1958).
[2] *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

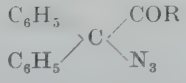
kann als kryptoionische Reaktion aufgefaßt werden, indem das freie Elektronenpaar des Amidstickstoffes die Oktettlücke der aktivierten Nitrilgruppe schließt. Ladungsausgleich erfolgt durch Prototropie.

Prinzipiell könnten also auch andere Carbonsäurederivate einer ähnlichen Reaktion fähig sein. Es wurde deshalb zunächst an verschiedenen Derivaten der Azidodiphenylessigsäure (V) die katalyt. Reduktion der Azidogruppe untersucht, um die Konstitutionsabhängigkeit der Cycloisomerisierungsreaktion hinsichtlich der Art der am Ringschluß beteiligten, zur N_3-Gruppe α-ständigen Substituenten kennenzulernen.

Das Azidodiphenylacetonitril[1] (III) läßt sich in guter Ausbeute mit alkohol. Lauge (20°) in Azidodiphenylessigsäureamid (IV, Vers. 1) und dieses weiter (100°) zu Azidodiphenylessigsäure (V, Vers. 2) verseifen. Mit Thionylchlorid ist das Azidosäurechlorid (VI, Vers. 3) erhältlich, welches in das Anilid (VII, Vers. 4), den Äthylester (VIII, Vers. 5) und den Phenylester (IX, Vers. 6) übergeführt wurde. Die Azidodiphenylessigsäure gibt mit Diazomethan quantitativ den Methylester (X, Vers. 7). Weiters wurden aus der Säure mit Chloracetonitril (in Gegenwart von Tributylamin) der Cyanmethylester (XI, Vers. 8) und mit Bromessigester der Carbäthoxymethylester (XII, Vers. 9) dargestellt. Bei sämtlichen Reaktionen konnten gute Ausbeuten erzielt werden.

Bei Reduktion der Verbindungen IV und V sowie VIII bis XII in alkohol. Lösung (Vers. 11) wurde in aus untenstehender Tabelle ersichtlicher Reihenfolge eine steigende Wasserstoffaufnahme abgelesen. Im gleichen Sinne nahm die Ausbeute an einer aus allen Versuchen

Tab. 1. Reduktionsprodukte von Azidodiphenylessigsäurederivaten der allgemeinen Formel:



Azidodiphenylessigsäurederivat		Normales Reduktionsprodukt α-Aminodiphenylessigsäurederivate			Abgelesene H_2-Aufnahme	Produkt der hydrierenden Cycloacylierung $C_{14}H_{11}N_3O$ (XVII)
R	Formel	Schmp.	Ausb. %	Formel	in Mol	Ausb. %
—OH	V	246° Zers.	95	XIII	0,0	0
—NH_2	IV	144°	50	XIV	0,35	12*
—OPh	IX	nicht untersucht			0,45	31*
—OC_2H_5	VIII	nicht untersucht			0,43	39*
—OCH_3	X	41°	33	XV	0,63	40*
—OCH_2CN	XI	246° Zers.	35	XIII	1,50	42*
—$OCH_2COOC_2H_5$	XII	57°	25	XVI	0,90	71

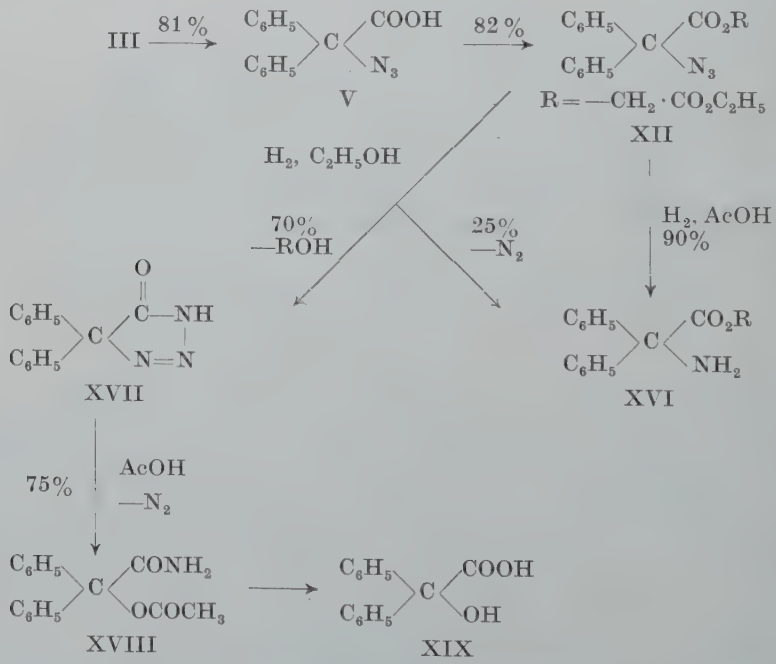
* Mittelwert aus zwei Versuchen.

isolierten nichtbasischen Verbindung $C_{14}H_{11}N_3O$ (XVII) zu, während im umgekehrten Verhältnis die Ausbeuten an normalem basischem Reaktionsprodukt (α-Aminodiphenylessigsäurederivat) absanken.

Das Diphenyl-4-hydroxy-triazol

Die Verbindung $C_{14}H_{11}N_3O$ (XVII) besitzt schwach sauren Charakter und löst sich schon in Sodalösung. Die Verbindung ist thermisch äußerst instabil. Beim Erhitzen der trockenen Substanz auf 60—80° erfolgt explosionsartige Zersetzung.

Die Verbindung $C_{14}H_{11}N_3O$ (XVII) entwickelt in Eisessiglösung schon bei Zimmertemp. Stickstoff und geht in O-Acetylbenzilsäureamid (XVIII, Vers. 13) über, welch letzteres durch Verseifung zu Benzilsäure (XIX, Vers. 14) identifiziert wurde. Aus diesen, dem Abbau des Iminodihydrotriazols (II) zum Benzilsäureamidin[1] analogen Reaktionen ergibt sich die Struktur der Verbindung (XVII) als 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol.

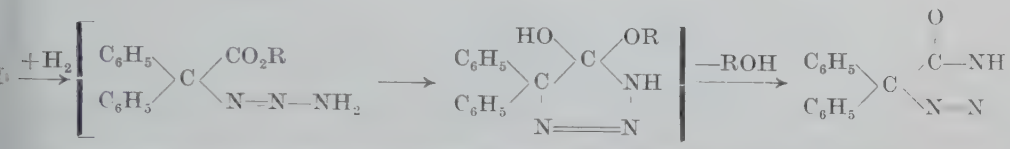


Wie schon in der vorangegangenen Mitteilung, sei erneut auf die Analogie der sauren Hydrolyse des 4-Hydroxy-1,2,3-triazols zu N_2, NH_3 und Glycolsäure aufmerksam gemacht.

Ein Versuch, den Carbäthoxymethylester XII in Eisessig zu reduzieren (Vers. 12), führte nicht zur Verbindung XVIII, sondern gab ohne

ablesbare Wasserstoffaufnahme als einzige Verbindung in guter Ausbeute das normale Reduktionsprodukt XVI. Es kann angenommen werden, daß das intermediäre Diazoamid durch das saure Medium vor der Cyclisierung zerstört wird.

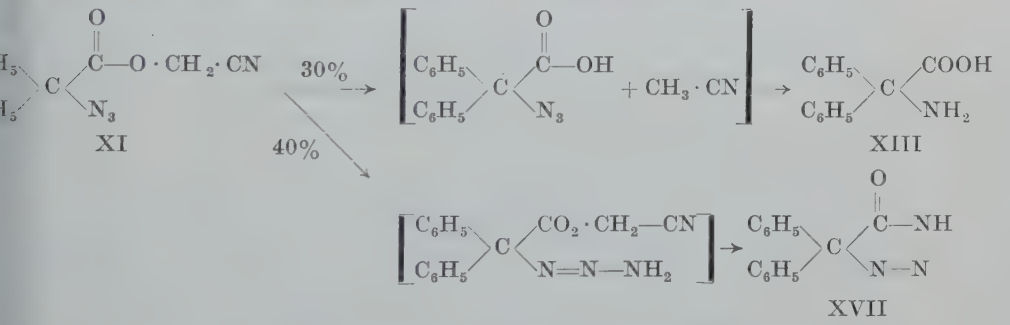
Die Reduktion in alkohol. Lösung nimmt im Prinzip einen ähnlichen Verlauf wie jene des Azidodiphenylacetonitrils. Eine mögliche Formulierung wäre folgende:



Die Ausbeuten an Triazol steigen in erwarteter Weise mit zunehmender Positivierung des C-Atoms der Carboxylgruppe.

Die Reduktion des Esters XI mit dem erwartungsgemäß (vgl. *Schwyzer*[3]) am stärksten die Estercarbonylgruppe aktivierenden Cyanmethylrest stellt eine Ausnahme dar. Der Reduktionsverlauf wird hier durch Nebenreaktionen kompliziert.

So tritt teilweise vor der Reduktion der Azidogruppe vermutlich Esterhydrogenolyse des Cyanmethylesters ein, wie aus der Erfassung von freier Aminodiphenylessigsäure XIII geschlossen werden kann.



Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die Überlassung des Arbeitsgebietes und für wertvolle Diskussionen bei der Ausführung dieser Arbeit.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Wien und Basel, sei auch an dieser Stelle für die gewährte Unterstützung herzlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Azidodiphenylacetamid (IV)*: 4 g Azidodiphenylacetonitril[1] (III) wurden in methanol. Kalilauge (10 ml 2 n Kalilauge und 40 ml Methanol) gelöst und 2 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Der im Vak. herge-

[3] *R. Schwyzer, B. Iselin* und *M. Feurer*, Helv. Chim. Acta **38**, 69 (1955).

stellte und mit 50 ml Wasser versetzte Eindampfrückstand wurde mit Äther extrahiert. Der Rückstand des getrockneten Ätherextraktes wurde aus Äther-Petroläther kristallisiert. 3,2 g (75% d. Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 118° wurden isoliert. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Die Verbindung ist in Alkohol leicht löslich, in Mineralsäuren und Alkalilauge unlöslich.

$C_{14}H_{12}N_4O$ (252,27). Ber. N 22,21. Gef. N 22,21.

Vers. 2: *Azidodiphenylessigsäure (V)*: 32 g Azidodiphenylacetonitril wurden durch Erwärmen in äthanol. Kalilauge (40 g Kalilauge, 50 ml Wasser und 180 ml Äthanol) gelöst und 6 Stdn. am Wasserbad rückflußerhitzt. Aus der dunkel gefärbten Reaktionsmischung wurde der Alkohol abgedampft, der wäßrige, stark alkalische Rückstand wurde nach Zugabe von 500 ml Wasser mit Salzsäure unter Rühren gerade neutralisiert. Daraufhin wurde, ohne das Rühren zu unterbrechen, mit gesättigter Sodalösung alkalisiert, etwa 10 g Kohle zugesetzt und heftig durchgerührt. Die filtrierte, nun farblose sodaalkalische Lösung der Azidodiphenylessigsäure wurde dann mit Salzsäure angesäuert, wobei die Säure zuerst ölig ausfällt, jedoch durch kurzes Anreiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht werden kann. Ausb. 28 g (d. s. 81% d. Th.) farblose Nadeln.

Die Säure zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt; ab 110° beginnt, unter Gasentwicklung, langsame Zersetzung, welche bei 147—150° schnell und stürmisch verläuft. Das Zersetzungsprodukt ist ein farbloses Öl. Die Azidosäure ist in Wasser wenig, in Alkohol und Äther sehr leicht löslich.

Vers. 3: *Rohes Azidodiphenylessigsäurechlorid (VI)*: 5 g der Azidodiphenylessigsäure wurden mit 20 ml Thionylchlorid übergossen; die Reaktionsmischung wurde 2 Stdn. bei Zimmertemp. sich selbst überlassen und anschließend 6 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Der im Vak. hergestellte Eindampfrest wurde zur Trennung von harzigen Nebenprodukten in Petroläther gelöst und filtriert. Der Eindampfrest der Petrolätherlösung wurde für weitere Umsätze verwendet.

Vers. 4: *Azidodiphenylessigsäureanilid (VII)*: 1 g des rohen Säurechlorides aus Vers. 3 wurde in 2 ml Pyridin gelöst. Zur Reaktionsmischung wurden 0,5 g Anilin gegeben, wobei sich der Kolbeninhalt ziemlich stark erwärmte. Nach dem Abkühlen schied sich das Anilid (0,8 g) (66% d. Th.) in langen Nadeln aus, welche mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 162°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{20}H_{16}N_4O$ (328,36). Ber. N 17,06. Gef. N 16,98.

Vers. 5: *Azidodiphenylessigsäureäthylester (VIII)*: Zu 2,5 g des rohen Azidodiphenylessigsäurechlorides in 20 ml Benzol wurden unter Rühren 5 ml absol. Äthanol zugetropft und über Nacht belassen. Die in üblicher Weise isolierten Neutralteile der Reaktion wurden in Alkohol aufgenommen, mit Kohle filtriert und nach Zusatz von etwas Wasser bei — 20° der Kristallisation überlassen.

Der Äthylester (2 g, 78% d. Th.) kristallisiert in farblosen Prismen vom Schmp. 46° und ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert.

$C_{16}H_{15}N_3O_2$. (281,30). Ber. N 14,94. Gef. N 15,09.

Vers. 6: *Azidodiphenylessigsäurephenylester (IX)*: Zu 1 g des rohen Azidodiphenylessigsäurechlorides in 5 ml Benzol wurden 0,5 g Phenol gegeben.

Die Reaktionsmischung wurde nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. 1 Stde. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler erhitzt. Die Ätherlösung des Eindampfrückstandes wurde mit n 10 NaOH gewaschen und der nach Trocknen und Abdampfen des Äthers gewonnene Rückstand aus wenig Methanol bei – 20° zur Kristallisation gebracht. 0,9 g (75% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 47° wurden erhalten.

Vers. 7: *Azidodiphenylessigsäuremethylester (X)*: 3 g Azidodiphenylessigsäure wurden in 50 ml Äther gelöst und unter Rühren bei 0° eine verd. äther. Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugetropft. Die Reaktion der Azidosäure mit Diazomethan erfolgt äußerst heftig. Der ätherfreie Rückstand des Ansatzes wurde aus Methanol kristallisiert; 2,8 g (93% d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 77° wurden isoliert. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert.

$C_{15}H_{13}N_3O_2$ (267,28). Ber. N 15,72. Gef. N 15,71.

Aus einem Parallelversuch wurde eine bei 62° schmelzende instabile Modifikation erhalten, welche dieselben Analysenwerte lieferte (N gef. 15,86) und nach 4wöchigem Stehen ebenfalls einen Schmp. von 77° zeigte. Der Versuch konnte nicht reproduziert werden. Die Verbindung ist in Äther leicht, in Alkohol mäßig löslich.

Vers. 8: *Azidodiphenylessigsäurecyanmethylester (XI)*: 5 g Azidodiphenylessigsäure wurden in 50 ml Essigester gelöst, 1,6 g Chloracetonitril und 3,8 g Tri-n-butylamin zugefügt und die Reaktionsmischung 4 Stdn. am Wasserbad rückflußerhitzt. Nach Zugabe von Äther wurde nacheinander mit verd. HCl, Wasser und Sodalösung durchgeschüttelt. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung wurde aus Äthanol umkristallisiert. 5,2 g (90% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 80° wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{12}N_4O_2$ (292,29). Ber. N 19,17. Gef. N 19,24.

Vers. 9: *Azidodiphenylessigsäure-carbäthoxymethylester (XII)*: 15 g Azidodiphenylessigsäure, 10 g Bromessigsäureäthylester und 11 g Tributylamin wurden in 200 ml Essigester durch 3 Stdn. am Wasserbad gekocht. Nach Aufarbeitung analog Vers. 8 wurden durch Kristallisation aus Äthanol 16,5 g (82% d. Th.) des in farblosen Prismen vom Schmp. 74° kristallisierten Carbäthoxymethylesters erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{18}H_{17}N_3O_4$ (339,34). Ber. N 12,38. Gef. N 12,34.

Vers. 10: *Aminodiphenylessigsäure (XIII)*: 2 g Azidodiphenylessigsäure wurden in 30 ml Alkohol gelöst und mit Pd/C als Katalysator bei Normalbedingungen hydriert. Die frei werdende Hydrierwärme erwärmt die Reaktionsmischung auf 30—35°. Die Hydrierung ist bereits nach 1 Stde. beendet. Eine Abnahme des Gasvolumens in der geschlossenen Apparatur konnte nicht festgestellt werden. Das in Alkohol äußerst schwer lösliche Reaktionsprodukt wurde mitsamt dem Katalysator abfiltriert und durch Behandlung des Katalysators mit n/2 HCl herausgelöst. Die filtrierte Lösung der Aminosäure wurde mit Sodalösung-Eisessig auf pH 6 eingestellt, worauf die Aminodiphenylessigsäure nahezu quantitativ auskristallisierte. Schmp. der Verbindung 244—246°. In der Literatur[4] angegebener Schmp. 245—246°.

---

[4] *H. Biltz* und *K. Seydel*, Ann. Chem. **391**, 226 (1912).

Vers. 11: *5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol (XVII) durch Reduktion der Azidodiphenylessigsäurederivate IV, VIII, IX, X, XI, XII*: Allgemeine Versuchsanordnung der katalyt. Hydrierung: 0,01 Mol des betreffenden Azidodiphenylessigsäurederivates wurde in 50 ml Alkohol gelöst (die Verbindungen X, XI, XII wurden wegen ihrer relativen Schwerlöslichkeit in Alkohol als feingemahlene Suspension eingesetzt), zur aushydrierten Pd/C Suspension (0,4 g Pd/C in 20 ml Alkohol) gegeben und der Ansatz unter Normaldruck bei Zimmertemp. bis zum Ende der H_2-Aufnahme geschüttelt. Die Aufnahme des Wasserstoffes erfolgte recht schnell. Bereits nach 1 Stde. war die Hydrierung praktisch beendet. Es wurde insgesamt 3 Stdn. geschüttelt. Die abgelesene Wasserstoffaufnahme wurde jeweils auf Normalbedingungen reduziert. Das Katalysatorfiltrat wurde im Vak. am mäßig erwärmten Wasserbade (30 bis höchstens 40°) bis auf etwa 5 ml eingedampft. Der Eindampfrest wurde bei ca. 12° mit 20 ml 0,5 n HCl und 20 ml Wasser versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Das zu Beginn ölig ausfallende Triazol kristallisiert nach einigen Min. in Form farbloser Nadeln durch. Nach 10 Min. Stehen bei 0° wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator gewogen.

Das Triazol (XVII) ist eine farblose, äußerst thermolabile Verbindung und ist in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser leicht löslich. Die Verbindung zeigt keinen Schmp. Ab 60° erfolgt allmählich eine im Mikroskop kaum sichtbare Zersetzung unter Stickstoffentwicklung und Umbildung der Kristalle. Die neue, ebenfalls farblose und ungemein schwerlösliche Verbindung unbekannter Konstitution schmilzt bei 300° unt. Zers. Die bei 60° eintretende Zersetzung von XVII erfolgt unter starker Wärmeabgabe, so daß sie bei Substanzmengen von 20 mg aufwärts explosionsartig verläuft.

Das Triazol ist in Säuren unlöslich, löst sich dagegen allmählich schon in Sodalösung, schnell in Ätzalkalien. Die wäßrig-alkalische Lösung des Triazols läßt sich ohne Zersetzung der Verbindung längere Zeit rückflußerhitzen. Zur Analyse wurde aus 25%igem Alkohol umkristallisiert.

$C_{14}H_{11}N_3O$ (237,25). Ber. N 17,71. Gef. N 17,06.

Das salzsaure wäßrige Filtrat der Triazolfällung, welches die in bekannter Reaktion entstandenen Basen teilweise nur als Nebenprodukte der Hydrierung enthält, wurde mit Sodalösung alkalisiert. Die ölig ausgefallenen Basen wurden mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand aus Petroläther oder mäßig verd. Alkohol kristallisiert.

Bezüglich der Ergebnisse der einzelnen katalyt. Hydrierungen sei auf die Tabelle 1 verwiesen. Eine gesonderte Beschreibung erfordern die folgenden Hydrierungen.

Der Reduktionsverlauf bei der Hydrierung des Cyanmethylesters war wesentlich komplizierter. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte äußerst schnell. Nach ½ Stde. wurde bereits eine Aufnahme von 360 ml, d. s. über 1½ Mol abgelesen. Daraufhin wurde die Hydrierung abgebrochen. Die Hydrierlösung zeigte starken Amingeruch. Die Katalysatorsuspension war durch ein ausgefallenes Reduktionsprodukt milchigweiß gefärbt. Aus dem Eindampfrückstand des alkohol. Filtrates wurde 1 g Triazol (d. s. 42% d. Th.) gewonnen. Aus der mit HCl extrahierten Katalysatorsuspension wurden durch Fällung mit Sodalösung/Eisessig 0,8 g Aminodiphenylessigsäure (XIII) (35% d. Th.) Schmp. 244—246° u. Zers. isoliert.

Die Reduktion des Carbäthoxylmethylesters verlief unter einer Wasserstoffaufnahme von 200 ml (d. s. 90% d. Th.) und ergab eine Ausbeute von 1,7 g (d. s. 71% d. Th.) an Triazol (XVII).

Der in normaler Reaktion entstandene α-Amino-diphenylessigsäure-carbäthoxymethylester (XVI) (0,8 g, d. s. 25% d. Th.) vom Schmp. 57° wurde zur Analyse aus Äther-Petroläther umkristallisiert.

$C_{18}H_{19}NO_4$ (313,34). Ber. N 4,47. Gef. N 4,61.

Das mit Benzoylchlorid in Pyridin hergestellte Benzoat von XVI kristallisierte in Nadeln vom Schmp. 135° und wurde zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{25}H_{23}NO_5$ (417,44). Ber. N 3,36. Gef. N 3,37.

Der α-Aminodiphenylessigsäure-carbäthoxymethylester (XVI; $Sdp._{0,5}$: 130°) konnte trotz Anwendung hoher Temp. nicht zur intramolekularen Lactambildung gezwungen werden und ist unzersetzt destillierbar.

Vers. 12: *Reduktion des Azidodiphenylessigsäure-carbäthoxymethylesters (XII) in Eisessig*: 0,01 Mol des Azidoesters (3,4 g) wurde in 50 ml Eisessig mit Pd/C als Katalysator bei Atmosphärendruck hydriert. Die Hydrierung verläuft ohne Volumsänderung der Wasserstoffatmosphäre. Nach 3stdg. Schütteln, während welcher Zeit der gebildete Stickstoff durch Evakuieren der Apparatur öfters entfernt wurde, wurde abgebrochen, die Hydriersuspension filtriert und der Rückstand des Eisessigfiltrates in üblicher Weise auf Basen aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus verd. Alkohol wurden 2,9 g (d. s. 91% d. Th.) der eben beschriebenen Base (XVI) vom Schmp. 57° isoliert.

Vers. 13: *O-Acetylbenzilsäureamid (XVIII)*: 1 g Triazol (XVII) wurde in 10 ml Eisessig gelöst und die Reaktionsmischung 1 Stde. bei Zimmertemp. stehengelassen. Schon beim Auflösen ist mäßig starke N_2-Entwicklung zu bemerken, welche nach ¼ Stde. allmählich nachläßt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch ½ Stde. am Wasserbad erhitzt. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand der Eisessiglösung wurde aus 20 ml Alkohol zur Kristallisation gebracht. Schmp. der in Nadeln kristallisierten Verbindung 168°. Ausbeute 0,80 g (70% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{16}H_{15}NO_3$ (269,29). Ber. N 5,20. Gef. N 5,21.

Vers. 14: *Benzilsäure (XIX) aus Verbindung (XVIII)*: 0,3 g (XVIII) wurde in 2 n wäßriger äthanol. Kalilauge 5 Stdn. am Wasserbad gekocht; das nach dem Abkühlen auskristallisierte Kaliumsalz wurde mittels einer Glasfritte abfiltriert, in Wasser gelöst und durch Zugabe von Salzsäure die Benzilsäure gefällt, welche einmal aus Wasser umkristallisiert wurde. 0,21 g farblose Nadeln vom Schmp. 147°. Eine Mischprobe mit der gleich hoch schmelzenden Benzilsäure zeigte keine Depression.

Zur Kenntnis des Acetylformoins

1. Mitteilung

Von

E. Steinbauer und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 26. Juli 1958)

Es wird eine verbesserte Methode zur Herstellung von Acetylformoin beschrieben. Einige Derivate desselben werden hergestellt.

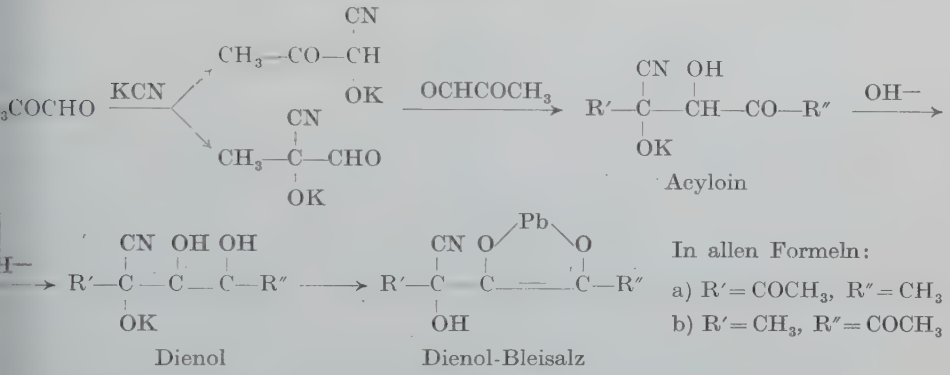
Während Benzoylformoin bereits sehr lange bekannt und eingehend untersucht worden ist[1], hatten mit der Herstellung des Acetylformoins bisher nur *R. Nodzu* und *S. Kunitika*[2] Erfolg. Letztere schreiben der bei ihren Versuchen erhaltenen Verbindung mit der Bruttoformel $C_6H_8O_4$ die Struktur eines Acyloins $CH_3COCH(OH)COCOCH_3$ und nicht die eines Aldols $CH_3COCH(OH)CH_2COCHO$ zu, da in Abwesenheit von Cyanidionen durch bloße Einwirkung von Hydroxylionen auf Methylglyoxal (dies entspricht den Bedingungen für den Eintritt einer Aldolisierung) keine Bildung der Verbindung $C_6H_8O_4$ erfolgte. Sie betrachten nach der Einwirkung von Cyanidionen auf das Methylglyoxal das an der Aldehydgruppe befindliche Wasserstoffatom (H*) auf Grund des Einflusses der CH_3CO-Gruppe als genügend sauer, um eine Acyloinkondensation zu ermöglichen:

$$CH_3COCH^*O \xrightarrow{CN^-} CH_3COCH^*(O^-)(CN)$$

[1] *W. Abenius*: Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 706 (1894); *A. H. Blatt*: J. Amer. chem. Soc. **58**, 1894 (1936).

[2] *R. Nodzu* und *S. Kunitika*: Bull. chem. Soc. Jap. **15**, 211 (1940).

In einer während der Durchführung unserer Arbeiten erschienenen Veröffentlichung berichtet *B. Görlich*[3] über eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Methylglyoxal in Gegenwart von Cyanidionen auf Grund einer sehr rasch verlaufenden Acyloinkondensation. Er gibt ferner zusammen mit *V. Franzen*[4] das folgende Reaktionsschema für das auf Zusatz von Bleiacetat entstehende Bleisalz des „Methylglyoxal-dienols" (besser: „Methylglyoxal-endiols") an:



In allen Formeln:
a) $R' = COCH_3$, $R'' = CH_3$
b) $R' = CH_3$, $R'' = COCH_3$

Er läßt aber die Frage noch offen, welcher Reaktionsweg tatsächlich eingeschlagen wird.

In der Folge berichtet er, daß ihm weder die Darstellung des „Methylglyoxal-acyloins" bzw. dessen Enolform noch die Isolierung von Derivaten gelungen ist und erwähnt überraschenderweise die bereits *R. Nodzu* und *S. Kunitika*[2] geglückte Darstellung des Acetylformoins nicht.

Die von *V. Franzen*[4] beschriebene Bildung von Brenztraubensäure und Acetol aus Methylglyoxal in Gegenwart von Cyanidionen als Folge einer intermolekularen Disproportionierung konnte bei unseren Arbeiten zur Herstellung des Acetylformoins bestätigt werden.

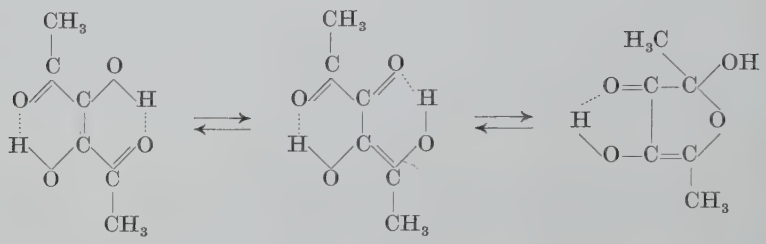
Eine mineralsaure Lösung des von uns hergestellten Acetylformoins entfärbt, wie wir festgestellt haben, *Tillmans'* Reagens sehr stark. Es muß daher nach *F. Petuely* und *U. Künßberg*[5] das Vorhandensein einer Ketoendiol- bzw. einer Diketoendiolgruppierung angenommen werden:

Analog der beim Benzoylformoin von *A. H. Blatt*[1] angenommenen Keto-Enol- bzw. Ring-Ketten-tautomerie kämen daher folgende offenkettige bzw. cyclische Konfigurationen für das Acetylformoin in Frage:

[3] *B. Görlich*: Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 2145 (1956).
[4] *V. Franzen*: Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 2154 (1956).
[5] *F. Petuely, U. Künßberg*: Mh. Chem. **83**, 80 (1952).

$CH_3COCH(OH)COCOCH_3 \rightleftharpoons CH_3COC(OH)=C(OH)COCH_3 \rightleftharpoons CH_3C(OH)=COCOC$

I II III

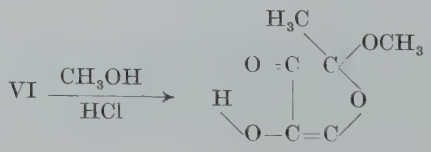


IV V VI

Die Beständigkeit der freien Endiolformen für das Benzoylformoin führt *B. Eistert*[6] auf das Auftreten einer doppelten Sechsring-Chelatbildung zurück, die auch beim Acetylformoin angenommen werden muß.

Im Rahmen unserer eigenen Arbeit, die nicht nur der Herstellung des Acetylformoins selbst, sondern auch Derivaten desselben gewidmet war, konnte durch mehrmals abgeänderte Arbeitsmethoden (Kontrolle des pH-Wertes während der Reaktion mit einem pH-Meßgerät, Ausführung der Reaktion unter Luftabschluß, Umkristallisation des rohen Acetylformoins in einer Stickstoffatmosphäre) zunächst die Ausbeute wesentlich verbessert werden. In der Folge versuchten wir durch Herstellung einiger charakteristischer Derivate festzustellen, ob die beim Benzoylformoin beobachteten Erscheinungen auch beim Acetylformoin auftreten.

So kann bei der Methylierung mit Methanol/HCl ein Monomethyläther nur dann entstehen, wenn neben der ursprünglich vorhandenen Endiol- auch die Cyclohalbacetalform (VI) vorhanden ist, deren glykosidartige Hydroxylgruppe einer Methylierung mit Methanol/HCl zugänglich ist:

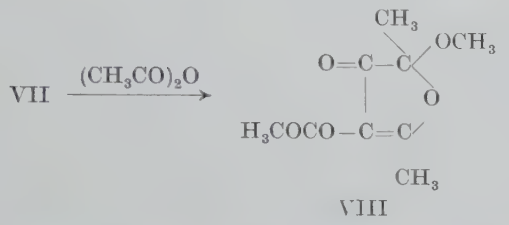


VII

Tatsächlich erhielten wir auf die eben erwähnte Weise einen Monomethyläther $C_7H_{10}O_4$, dem die Formel VII zuzuschreiben ist.

Die Acetylierung von VII ergab eine Verbindung $C_9H_{12}O_5$ (Schmp. 84,0° C), die nach folgendem Reaktionsschema entstanden ist:

[6] *B. Eistert*: Houben-Weyl-Müller: Meth. org. Chemie, 4. Aufl., Bd. **2**, 398 (Stuttgart 1953).



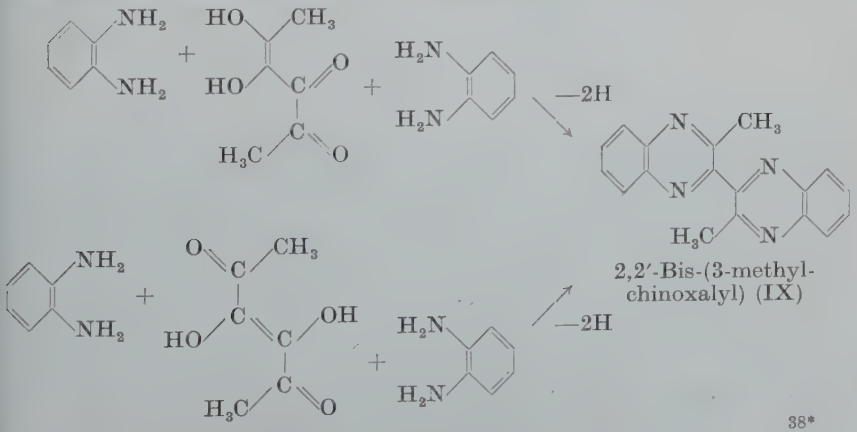
VIII

Bei der Methylierung des Acetylformoins mit Diazomethan im Überschuß gelang es uns, eine Verbindung $C_8H_{12}O_4$ (gelbes Öl, Sdp.$_{12}$ = 93—95° C) zu isolieren, bei der es sich auf Grund der Analysenergebnisse um einen Dimethyläther handelt. Diese Verbindung nahm beim Erwärmen eine intensiv karminrote Farbe an, wurde beim Abkühlen jedoch wieder gelb. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab sowohl kryoskopisch (170, Bromoform) als auch ebullioskopisch (178, Bromoform) durchaus annehmbare Werte für einen Dimethyläther $C_8H_{12}O_4$ (MG = 172) und lieferte keinen Hinweis für eine etwaige thermische Aufspaltung desselben in Radikale, wodurch die Farbvertiefung beim Erwärmen hätte erklärt werden können.

Die Farbänderung beim Erwärmen bzw. Abkühlen muß daher ihre Ursache in anderen Vorgängen haben, an deren Aufklärung noch gearbeitet wird.

Die Acylierung des Acetylformoins mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid ergab eine Substanz $C_{20}H_{12}N_4O_{14}$ (weiße Nadeln aus Petroläther, Schmp. = 172° C). Es handelt sich hiebei um den 3,5-Dinitrobenzoesäurediester des Acetylformoins.

Bei den von uns durchgeführten Versuchen zur Kondensation des Acetylformoins mit o-Phenylendiamin erhielten wir eine Substanz der Bruttoformel $C_{18}H_{14}N_4$; da sie keinen Sauerstoff enthält, kann die Reaktion nur nach folgendem Schema eingetreten sein:



Das Fehlen von zwei Wasserstoffatomen kann dadurch erklärt werden, daß, ähnlich wie bei der Bildung des 2-Methylchinolins nach *Doebner-Miller*[7], die zunächst erwartete Dihydroverbindung durch Nebenreaktionen in die um zwei Wasserstoffatome ärmere Substanz, nämlich $C_{18}H_{14}N_4$ (IX), übergeführt wird.

Experimenteller Teil

1. Herstellung des Acetylformoins: In einem mit Tropftrichter, Rührer, Thermometer und einem offenen Hals versehenen Mehrhalskolben wurden 0,5 Mol Methylglyoxal*) (45 g 80%iges) in 180 ccm Wasser gelöst und auf 0° C abgekühlt. Durch den Tropftrichter erfolgte sodann der Zusatz von 2,8 g KCN, gelöst in 180 ccm Wasser von 0° C. Trotz weiterer Kühlung stieg die Temperatur während der Reaktion bis auf + 5° C an. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit pH-Papier (Merck) überprüft und durch fallweise

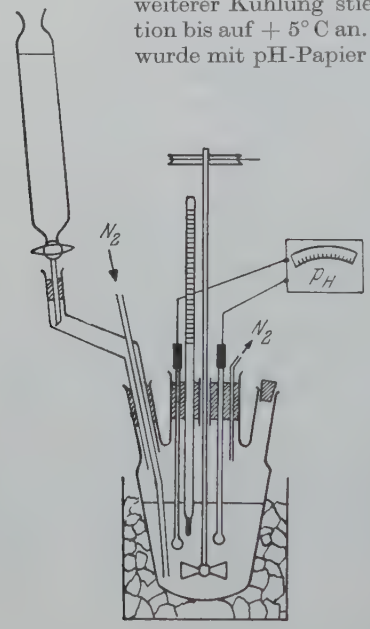


Abb. 1

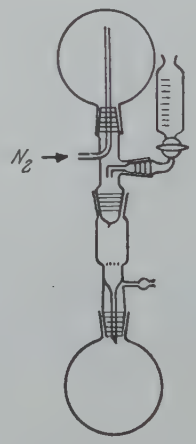


Abb. 2

Zugabe von $NaHCO_3$ auf 7–8 gehalten. Nach 30 Min. Reaktionszeit wurde mit konz. Phosphorsäure auf pH = 6 gestellt und im Vak. bis zur beginnenden Kristallabscheidung eingeengt. Der zähflüssige, gelb gefärbte Destillationsrückstand wurde nun mit 150 ccm absol. Alkohol versetzt, worauf die Hauptmenge der vorhandenen anorganischen Salze ausfiel. Nach ihrer Abtrennung erfolgte im Laufe einer weiteren Vakuumdestillation die weitgehende Entfernung des Alkohols, und zwar wieder bis zur beginnenden Kristallabschei-

[7] *O. Doebner* und *W. v. Miller*: Ber. dtsch. chem. Ges. **14**, 2812 (1881).

* Das für unsere Versuche benötigte Methylglyoxal wurde aus Aceton durch Oxydation mit Selendioxyd hergestellt.

dung im Kolben. Nach Zusatz von 300 ccm absol. Äther wurde filtriert, der Äther abdestilliert und der hochviskose, orange gefärbte Rückstand im Vak. fraktioniert (0,5 mm Hg). Nach einem geringfügigen Vorlauf bis 60° C begannen sich im Kühlrohr des verwendeten Claisenkolbens zitronengelbe Kristalle abzuscheiden, die nach Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 82° C aufwiesen (Lit.: 82° C). Ausbeute: 0,8 g, d. s. 2,2% d. Th.

Da die Einstellung des pH-Wertes mit Hilfe des Indikatorpapieres auf einen Wert von 7,3, wie er von *R. Nodzu* und *S. Kunitika*[2] angegeben wird, nicht genau durchführbar ist, wurden in die Apparatur noch zusätzlich die Elektroden eines pH-Meßgerätes (Fa. Seibold, Wien) eingebaut. Um ferner eine vorzeitige Zersetzung des sehr sauerstoffempfindlichen Acetylformoins zu verhindern, wurde für die weiteren Versuche die Reaktion unter Durchleiten von Stickstoff durchgeführt (Abb. 1).

Ein unter diesen geänderten Bedingungen ausgeführter Versuch ergab bei gleichen Ausgangsmengen und derselben Aufarbeitung 9,5 g Acetylformoin, aus dem durch Umkristallisieren aus Benzol, diesmal ebenfalls unter Luftabschluß und in einer Stickstoffatmosphäre (Abb. 2) 8,5 g reines Acetylformoin (Fp. 82,0° C) erhalten wurden, d. s. 23,6% d. Th.

2. Methylierung mit Methanol/HCl: In eine Lösung von 9 g Acetylformoin in 50 ccm absol. Methanol wurde 1 Stde. lang trockenes HCl-Gas eingeleitet, wobei eine Farbvertiefung von gelb nach orangerot erfolgte. Die Lösung wurde sodann mit $NaHCO_3$ neutralisiert, das Methanol im Vak. weitgehend abgesaugt und der in Äther aufgenommene Rückstand von den abgeschiedenen anorganischen Salzen abfiltriert. Nach Abdestillieren des Äthers ging die Hauptmenge des Rückstandes bei 109—110° C/0,3 mm über und erstarrte bereits im Kühlrohr zu gelblichweißen Kristallen des Monomethyläthers VII (umkrist. aus Cyclohexan: weiße Nadeln, Schmp. 100° C, 3 g, d. s. 30,5% d. Th.).

$C_7H_{10}O_4$ (MG 158). Ber. C 53,10, H 6,37, CH_3O 19,62.
Gef. (kryoskop., C_6H_6): 155. C 53,06, H 6,25, CH_3O 19,45.

3. Acetylierung des Monomethyläthers VII: 0,1 g Acetylformoinmonomethyläther wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 10 Min. erwärmt, im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd bis zur völligen Kristallisation aufbewahrt und die dabei erhaltenen gelben Kristalle aus Alkohol umkristallisiert: weiße Prismen, Schmp. 84,0° C.

$C_9H_{12}O_5$. Ber. C 54,00, H 6,00, CH_3O 15,50.
Gef. C 53,86, H 6,16, CH_3O 15,25.

4. Methylierung mit Diazomethan: 7,2 g Acetylformoin, gelöst in 10 ccm absol. Methanol, wurden mit einer aus 20 g Nitrosomethylharnstoff in 200 ccm Äther hergestellten Diazomethanlösung versetzt, 24 Stdn. stehengelassen, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vak. aus einem Claisenkolben mit aufgesetzter Widmerspirale fraktioniert: Vorlauf: 90—93° C/12 mm, 0,3 g, Hauptfraktion: 93—95° C/12 mm, 2,0 g (gelbes Öl; $d_4^{20} = 1{,}131$, $n_D^{20} = 1{,}4710$.)

$C_8H_{12}O_4$ Ber. MG 172, C 55,80, H 7,04, CH_3O 36,05.
Gef. (ebullioskop. bzw. kryoskop. in $CHBr_3$) 170, 178. C 55,87, H 7,08, CH_3O 35,90.

5. Acylierung des Acetylformoins mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid: 1,44 g Acetylformoin wurde mit einem Überschuß einer Lösung von 3,5-Dinitrobenzoyl-

chlorid in Benzol/Äther (1:1) versetzt und nun 2 ccm Pyridin zugegeben. Es trat eine Verfärbung nach Orange ein. Nach 24stdg. Stehenlassen erfolgte Ausscheidung weißer Nadeln. Sie wurden abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 172° C.

$C_{20}H_{12}N_4O_{14}$. Ber. C 45,20, H 2,26, N 10,52.
Gef. C 45,67, H 2,63, N 10,31.

6. Kondensation des Acetylformoins mit o-Phenylendiamin: 0,72 g Acetylformoin wurden in 5 ccm verd. Alkohol (1:1) gelöst und mit einer Lösung von 1,08 g o-Phenylendiamin in 5 ccm verd. Alkohol (1:1) zunächst bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es trat sofort Dunkelfärbung der klaren gelblichen Lösung und nach einigen Min. starke Trübung ein. Das Reaktionsgemisch wurde nun noch 1 Stde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schieden sich feine, schwach orange gefärbte Kristallnadeln ab, die abfiltriert und aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle umkristallisiert wurden: weiße Nadeln, Schmp. 182° C; 0,5 g, d. s. 35% d. Th.

$C_{18}H_{14}N_4$. Ber. C 75,51, H 4,89, N 19,60. Gef. C 75,30, H 4,83, N 19,22.

Kleinwinkel-Röntgenanalyse mit Zählrohren in Antikoinzidenzschaltung

Von

L. Kahovec und **H. Werner**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 23. Juli 1958)

Es wird der mechanische und elektrische Aufbau einer Zählrohreinrichtung mit Antikoinzidenzschaltung für die Zwecke der Röntgen-Kleinwinkelanalyse beschrieben und die Brauchbarkeit der Anlage für die Vermessung sehr schwach streuender Präparate an Hand der Streukurve von 1%iger γ-Globulinlösung gezeigt.

Die Aufgaben der Kleinwinkel-Röntgenanalyse[1], welche ein Hauptforschungsgebiet unseres Instituts ist, erfordern eine immer weitergehende Verfeinerung sowohl der experimentellen Methodik als auch der Theorie. Ein sehr wesentliches Hilfsmittel bei Kleinwinkelmessungen ist wohl die Kamera selbst. Es wurden hier Kameras entwickelt, die auch bei sehr hoher Auflösung eine noch fast vernachlässigbar geringe Störstreuung (Blendenstreuung) aufweisen[2]. Was die Aufnahmemethodik betrifft, so ist wegen der oft sehr geringen Streuintensitäten sowohl bei der klassischen photographischen Methode als auch den neuen elektrischen Anzeigeeinrichtungen (Geiger-, Proportional- und Szintillationszähler) die Ge-

[1] Auf neuere zusammenfassende Darstellungen der Methode und ihrer Anwendung sei verwiesen: *A. Guinier* und *G. Fournet*, Small angle scattering of X-rays, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1955; *W. W. Beeman, P. Kaesberg, J. W. Anderegg* und *M. B. Webb*, Size of Particles and Lattice Defects, in: Handbuch der Physik, Band XXXII, herausgeg. von *S. Flügge*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957; *O. Kratky*, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **60**, 245 (1956); Naturwiss. **42**, 237 (1955); *V. Gerold*, Z. angew. Physik **9**, 43 (1957).

[2] *O. Kratky*, Z. Elektrochem. **58**, 49 (1954), **62**, 66 (1958); Kolloid-Z. **144**, 110 (1955); *O. Kratky* und *A. Sekora*, Mh. Chem. **85**, 660 (1954); *O. Kratky* und *Z. Skala*, Z. Elektrochem. **62**, 73 (1958).

nauigkeit möglichst zu steigern[3]. Durch die vorliegende Mitteilung soll ein Beitrag zu diesem Problem geliefert werden. Zur Theorie der Kleinwinkelstreuung wurden im Institut ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, auf deren wichtigste verwiesen sei[4].

Bei Verwendung eines Geiger-Zählrohres als Anzeigeinstrument kann bei genügender Streuintensität der Momentanwert der Streustrahlung erfaßt werden, was die automatische Registrierung der Streu- bzw. Interferenzkurven erlaubt (käufliche Zählrohrinterferenzgoniometer). Wenn es sich aber darum handelt, sehr schwache Intensitäten zu messen, wie dies bei der Röntgen-Kleinwinkelstreuung von organischen Präparaten der Fall ist, dann bildet — abgesehen von der unbequemeren punktweisen Vermessung — der Blindwert des Zählrohres eine empfindliche Einschränkung der Meßmöglichkeit nach unten, es sei denn, daß man die Primärintensität der Röntgenanlage wesentlich erhöht, was aber nur mit großem Aufwand geschehen kann und normalerweise nicht in Frage kommt.

Einfluß des Zählrohrblindwertes auf die Meßgenauigkeit

Werden bei einem bestimmten Streuwinkel N_M Quanten bzw. Impulse in der Zeit t gemessen, so ist die Impulsrate $R_M = N_M/t$. Bei vollkommen statistischer Verteilung der Impulsfolge ist der mittlere Fehler einer Messung $\Delta N_M = \pm \sqrt{N_M}$ bzw. auf die Zeiteinheit bezogen $\Delta R_M = \pm \sqrt{N_M/t}$. Jeder Meßwert N_M setzt sich nun aus dem eigentlichen Streuwert N_S und dem Blindwert N_B zusammen: $N_M = N_S + N_B$ bzw. pro Zeiteinheit $R_M = R_S + R_B$. Daraus ergibt sich der gesuchte Streuwert pro Zeiteinheit $R_S = R_M - R_B$. Dabei werden die Meßrate R_M und die Blindrate R_B durch getrennte Messungen bei zumeist verschiedenen Meßzeiten (t_M, t_B) ermittelt. Jede dieser Messungen ist mit einem Fehler $\Delta R_M = \pm \sqrt{N_M/t_M}$ bzw. $\Delta R_B = \pm \sqrt{N_B/t_B}$ behaftet. Der mittlere absolute Fehler des eigentlichen Streuwertes R_S ist dann $\Delta R_S = \pm \sqrt{(\Delta R_M)^2 + (\Delta R_B)^2} = \pm \sqrt{N_M/t_M^2 + N_B/t_B^2} = \pm \sqrt{R_M/t_M + R_B/t_B}$.

Daraus der mittlere prozentuelle Fehler des Streueffektes:

$$E_S = 100 \cdot \Delta R_S/R_S = \pm 100 \cdot \frac{\sqrt{R_M/t_M + R_B/t_B}}{R_M - R_B} \%.$$

[3] *L. Kahovec, G. Porod* und *H. Ruck*, Kolloid-Z. **133**, 16 (1953); *L. Kahovec* und *H. Ruck*, Z. Elektrochem. **57**, 859 (1953).

[4] *O. Kratky*, Mh. Chem. **76**, 325 (1947); J. Polymer Sci. **3**, 195 (1948); *O. Kratky* und *G. Porod*, Acta Physica Austr. **2**, 133 (1948); J. Colloid Sci. **4**, 35 (1949); Rec. Trav. chim. Pays-Bas **68**, 1106 (1949); *G. Porod*, Acta Physica Austr. **2**, 255 (1955); **3**, 66 (1949); Z. Naturforsch. **4 a**, 401 (1949); Kolloid-Z. **124**, 83 (1951); **125**, 51 (1951); J. Polymer Sci. **10**, 157 (1953).

Aus der Formel ergibt sich, daß der Einfluß des Blindwertes auf den Fehler des Streuwertes vernachlässigbar ist, wenn $R_B \ll R_M$. Ist dagegen die Meßrate R_M und damit die Streurate R_S nicht wesentlich von der Blindrate R_B verschieden, so ist der Fehler E_S nur durch längere Meßzeiten t_M und t_B klein zu halten. Nun wird man aber aus Zeitökonomie eine möglichst kurze Gesamtmeßzeit wünschen, d. h. bei einer bestimmten verlangten Genauigkeit (also vorgegebenem E_S) ein Minimum für $T = t_M + t_B$ fordern, wobei sich auch für die Meßzeit t_M (während der das [eventuell zersetzliche] Präparat der Röntgenstrahlung ausgesetzt wird) ein annehmbarer Wert ergeben sollte. Die Rechnung[5] liefert für die dieser Bedingung entsprechenden Meßzeiten $t_M{}^*$ und $t_B{}^*$ folgende Ausdrücke (Wahrscheinlichkeitskonstante = 1):

$$t_M{}^* = \frac{10^4 \left(\sqrt{R_M/R_B} + 1\right) \sqrt{R_M/R_B}}{E_S{}^2 \cdot R_B \left(\frac{R_M}{R_B} - 1\right)^2}; \quad t_B{}^* = \frac{10^4 \left(\sqrt{R_M/R_B} + 1\right)}{E_S{}^2 \cdot R_B \left(\frac{R_M}{R_B} - 1\right)^2}$$

Hätte z. B. in einem Meßpunkt der Streueffekt die Streurate $R_S = 40$ und sollte diese auf 3% genau ermittelt werden, so müßte man bei Verwendung eines Zählrohres mit dem üblichen Blindwert $R_B = 60$, also bei $R_M = 100$/min *ohne Präparat* etwa 100 min, *mit Präparat* etwa zwei Stdn. lang messen. Diese Zeiten stellen bereits die Meßgrenze dar; noch schwächere Streuwerte wären mit der gleichen Genauigkeit praktisch nicht mehr meßbar.

Bleiabschirmung des Zählrohres

Der hauptsächlich durch die Höhenstrahlung und die Radioaktivität der Umgebung verursachte Blindwert des Zählrohres kann bekanntlich durch Bleipanzerung wesentlich herabgesetzt werden. Allerdings wird davon bei den käuflichen Zählrohrinterferenzgoniometern kein Gebrauch gemacht, da man für gewöhnlich auf den einen größeren mechanischen Aufwand bedingenden Gewinn verzichten kann, weil die zu messenden Effekte groß genug sind.

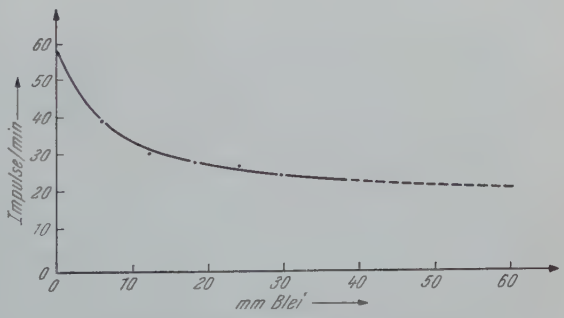


Abb. 1. Blindwert in Abhängigkeit von der Bleidicke

Bei Anordnungen für punktweise Vermessung läßt sich eine Bleiabschirmung leichter anbringen. Wie Abb. 1 zeigt, kann z. B. der Blind-

[5] S. z. B. *D. Taylor*, Measurement of Radioisotopes, S. 58; vgl. auch *H. Werner*, Dissertat. Universität Graz 1957.

wert beim Philips-Zählrohr Type 18507 durch einen 4 cm dicken, zylindrischen Bleimantel von 58 Impulsen/min auf 23 Impulse/min heruntergedrückt werden. Dickere Bleischichten geben keine wesentliche Verbesserung, erhöhen aber in unangenehmer Weise das Gewicht der Abschirmung. Bei sonst gleichen Verhältnissen wie im obigen Beispiel wäre unter Verwendung eines abgeschirmten Zählrohres mit z. B. $R_B = 20$ die Meßzeit mit Präparat $t_M = 65{,}6$ Minuten, ohne Präparat $t_B = 38$ Minuten, also eine wesentliche Abkürzung der Messung zu erzielen. Andererseits sind jetzt noch schwächere Effekte in erträglichen Zeiten meßbar.

Das Antikoinzidenzprinzip

Eine weitere Senkung des Blindwertes läßt sich nur durch elektronische Hilfsmittel, nämlich durch eine Antikoinzidenzschaltung, erreichen. Das Antikoinzidenzprinzip ist, wie auch das Koinzidenzprinzip, schon länger bekannt[6], doch wurde es in der Zählrohrröntgenanalyse unseres Wissens bisher nicht angewendet, weil dies gewöhnlich nicht erforderlich ist[7]. Zur Messung schwacher radioaktiver Strahlung wurde dagegen das Antikoinzidenzprinzip schon öfters herangezogen[8] und auch eine dazu geeignete Anlage von der Industrie (AEG) gebaut[9]. Bei der Antikoinzidenzschaltung werden im Gegensatz zur Koinzidenzschaltung zwei zeitlich zusammenfallende Ereignisse nicht gezählt, z. B. die durch dasselbe Höhenstrahlungsquant in zwei Geigerzählrohren gleichzeitig ausgelösten Entladungen bzw. die entsprechenden Impulse.

Im vorliegenden Fall wurde das zur Messung der Röntgenstrahlung dienende Zählrohr (im folgenden als Zentralzählrohr ZZR bezeichnet) mit einem Kranz von 9 Mantelzählrohren (MZR) umgeben. Impulse, die von den Mantelzählrohren allein oder gleichzeitig mit dem Zentralzählrohr ausgelöst werden, kommen nicht zur Registrierung. Nur wenn im Zentralzählrohr allein zufolge der Absorption eines Röntgenquants eine Auslösung erfolgt, wird der zugehörige Impuls von der Antikoinzidenzschaltung an das Zählwerk weitergegeben.

Trotz der Möglichkeit, auf elektronischem Wege Störstrahlung auszuschalten, kann man auf die Bleipanzerung der Zählrohrkombination nicht verzichten. Die Mantelzählrohre bilden aus geometrischen und elektri-

---

[6] *W. Bothe*, Z. Physik **59**, 1 (1930); *G. Herzog*, Rev. Sci. Instr. März **1940**, S. 84.

[7] Nach Mitteilung der Fa. Siemens-Halske, Karlsruhe, wird von ihr ein Röntgenquantometer für Röntgen-Fluoreszenzmessungen unter Verwendung von Geiger-Zählrohren in Antikoinzidenzschaltung entwickelt.

[8] *W. Libby*, Radiocarbon Dating, Chicago 1952; *G. Rohringer*, *L. Sverak*, *E. Broda* und *K. Liebscher*, Mh. Chem. **86**, 117 (1955).

[9] Umschau **58**, 150 (1958).

schen Gründen (unempfindliches Volumen!) keine lückenlose Hülle[10]; im Bleimantel löst die durchdringende Strahlung Schauer aus, so daß der Zählrohrmantel mit Sicherheit anspricht.

Mechanischer Aufbau des Zählrohrteiles

An sich gibt es für die Anordnung der Teile zwei Möglichkeiten: Bleimantel zwischen Zentralzählrohr und Mantelzählrohr oder außerhalb aller Zählrohre. In der Wirksamkeit bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Varianten. Wir haben uns für die zweite entschieden, da man weniger Mantelzählrohre braucht, womit auch die weitere elektronische Einrichtung einfacher wird, und die

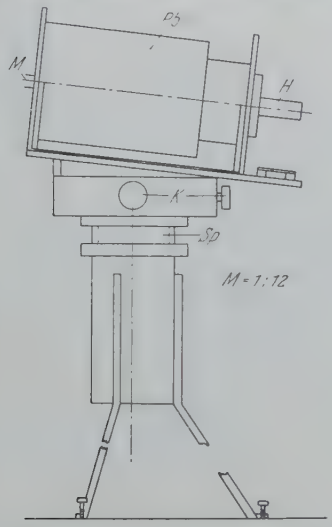


Abb. 2. Gesamtbild des Aufbaues

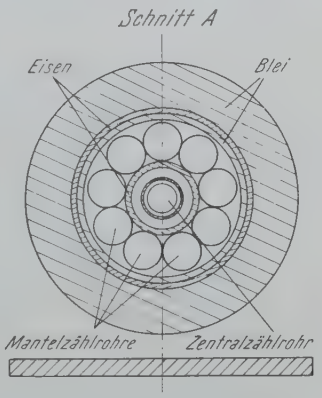


Abb. 3. Schnitt A durch die Anordnung der Zählrohre und des Bleipanzers

Mantelzählrohre das Zentralzählrohr in der Längsrichtung besser einhüllen (kleiner, ungeschützter Raumwinkel an den Enden des ZZR). Man nimmt damit allerdings bei gleicher Dicke einen schwereren Bleimantel in Kauf.

Da das Zentralzählrohr mit zugehörigem Spalt während der Messung in einem Bogen um das Präparat als Mittelpunkt feinverschoben werden muß, ergibt sich die Notwendigkeit, es vom Zählrohr- und Bleimantel mechanisch zu trennen. Die schwere Bleimasse (ungefähr 50 kg) ließe eine Feinverstellung gar nicht zu, außerdem wäre eine dauerhafte Justierung der auf hohe Auflösung hinzielenden Röntgenkamera nach *O. Kratky*[2] nicht zu erreichen. Der Komplex mit den Mantelzählrohren und dem Bleimantel befindet sich auf einem eigenen Postament und kann seitlich, in der Höhe, und in bezug auf die Neigung durch entsprechend kräftige

[10] Der Gedanke, die MZR durch ein einziges, konzentrisch das ZZR umhüllendes Zählrohr zu ersetzen, wurde erwogen, aber nicht weiter verfolgt.

Schrauben grob verstellt werden. Das Zentralzählrohr hat innerhalb der Mantelzählrohre eine gewisse Beweglichkeit, ohne anzustoßen, so daß der Mantel immer erst nach einigen Feinverstellungen des ZZR auf Grund einer Tabelle nachgestellt werden braucht.

Die Gesamtanordnung zeigt Abb. 2, Einzelheiten über den Zählrohrteil selbst sind in Abb. 3 (Querschnitt) bzw. Abb. 4 (Längsschnitt) dargestellt.

Das Zentralzählrohr liegt in einem Messingrohr M, welches mittels Hilfsrohr H von rückwärts (in der Zeichnung rechts) in den Mantel einge-

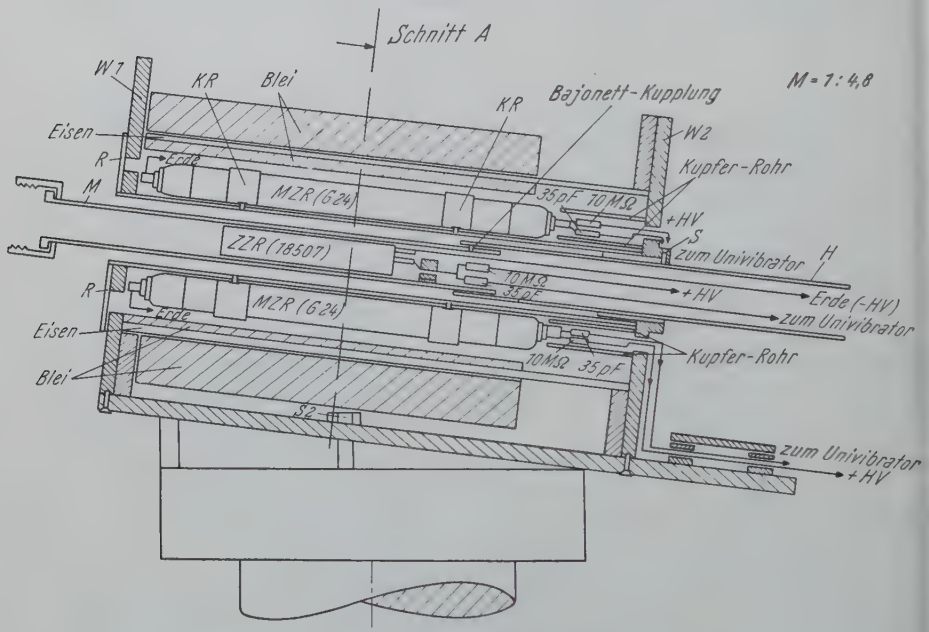


Abb. 4. Längsschnitt durch den Bleimantel

führt und durch eine Überwurfmutter am Spaltkopf befestigt wird. Nach Lösung der Bajonettfassung wird das Rohr H wieder entfernt. Die Mantelzählrohre sind durch Schellen (Kupferringe KR) an einem Eisenrohr befestigt, welches von der Rückwand W_2 und einer Stütze an der Wand W_1 gehalten wird.

Elektrischer Teil (Schaltung)

Als Zentralzählrohr wird ein Philipsrohr Type 18507 mit Argon-Bromfüllung, Länge 110 mm, Arbeitsspannung 1650 V, verwendet. Die Mantelzählrohre sind Erzeugnisse der 20th Century Electronics, Type G 24, Länge 210 mm, Betriebsspannung 1260 V. Die Arbeitsspannung für die Zählrohre liefert ein Netzgerät der Fa. Maurer, Neuffen, Type

NG 57, Z 2, eine Spezialausführung mit zwei unabhängig voneinander einstellbaren Hochspannungen für das ZZR bzw. die MZR. Das Gerät ist stabilisiert: eine Änderung der Netzspannung um 10% hat eine Änderung der Zählrohrspannung um 0.02% zur Folge, was für den vorliegenden Zweck völlig ausreicht. Die Zählrohre werden nach Abb. 5 an die Hochspannung bzw. an die Univibratoren angeschlossen.

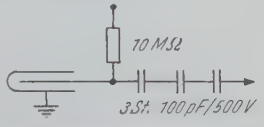


Abb. 5. Spannungsversorgung der Zählrohre

Abb. 6 zeigt im Blockschema die weitere Schaltung, deren Einzelheiten aus Abb. 7 hervorgehen.

Die von den Zählrohren kommenden (negativen) Impulse gelangen an Univibratoren (unselbständige Multivibratoren), in welchen sie geformt werden (Rechteckimpulse gleicher Höhe und Breite). Von den 9 Mantelzählrohren sind 8 paarweise an je einen Univibrator angeschlossen, was die Schaltung vereinfacht, ihre Wirksamkeit aber nicht beeinträchtigt, da man etwa bis zu 5 Zählrohren an einen Univibrator legen kann.

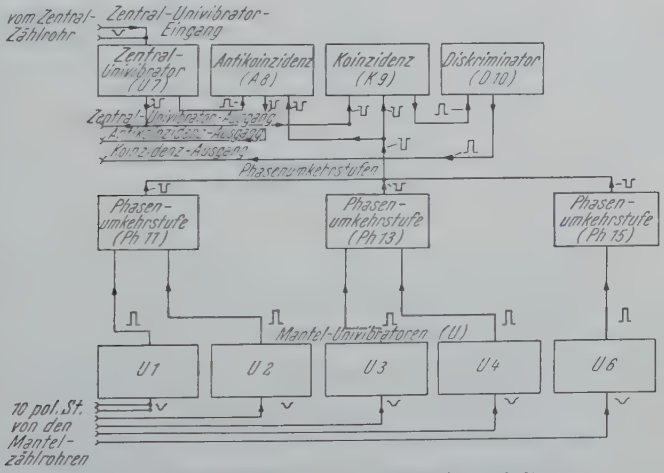


Abb. 6. Blockschaltbild für die Antikoinzidenzschaltung

Die an den Anoden I der Doppeltrioden ECC 40 entstehenden (positiven) Impulse werden weiter verarbeitet. Vom Univibrator des ZZR gelangen die Impulse direkt an die Antikoinzidenzstufe, während die aus den Univibratoren der MZR vorher noch Umkehrstufen durchlaufen, wodurch sie wieder negativ werden. Je ein Univibrator ist an je eine Triodenstrecke einer Umkehrröhre geschaltet. Die Ausgänge aller Umkehrstufen werden gemeinsam an die Antikoinzidenzstufe geführt. Die Röhre dieser Stufe ist so geschaltet, daß sie auf negative Impulse allein (die von den MZR kommen) oder auch auf gleichzeitig einlangende negative und positive Impulse nicht anspricht. Positive Impulse ohne Koinzidenz mit nega-

tiven, die also nur von den im ZZR absorbierten Röntgenquanten stammen können, „öffnen" dagegen die Röhre, wodurch an ihrer Anode negative Impulse entstehen, die zur Zählung gelangen[11].

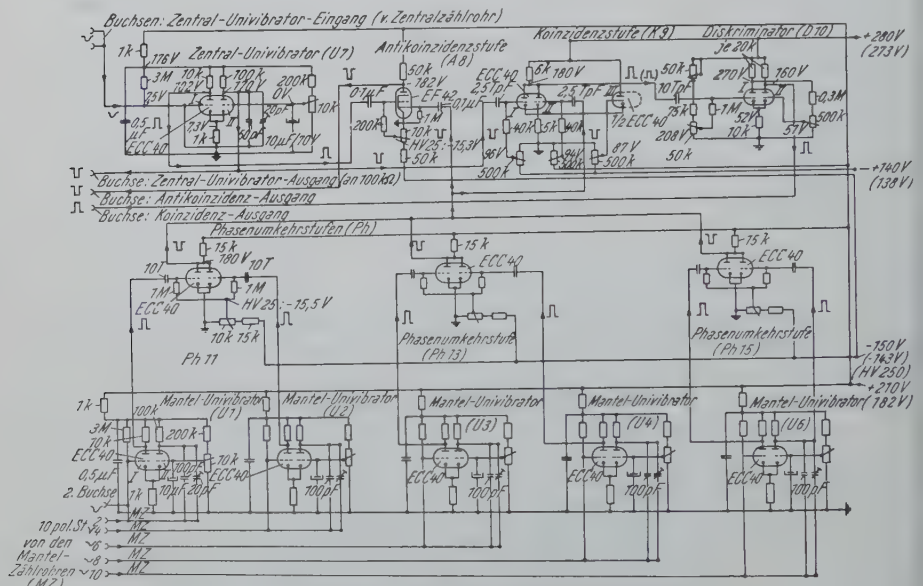


Abb. 7. Schaltung der Antikoinzidenz-Koinzidenz-Stufe

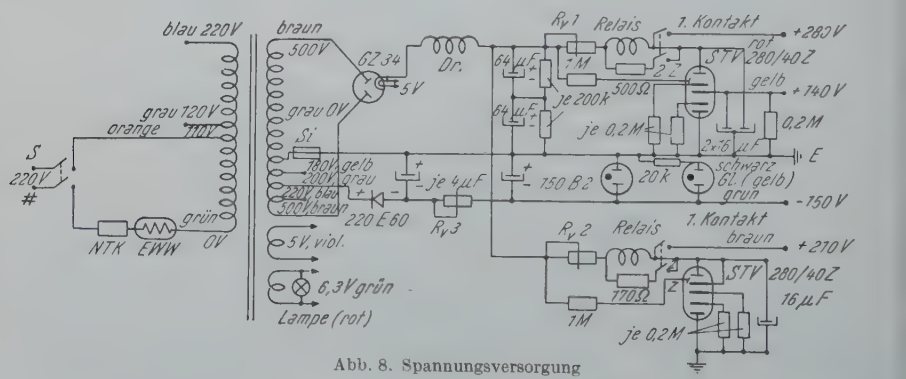


Abb. 8. Spannungsversorgung

Zur Kontrolle der Antikoinzidenzstufe wurde noch eine Koinzidenzschaltung angeschlossen. An der Anode II des Zentralunivibrators entstehen negative Impulse, die direkt (zur Überprüfung des Zentralzähl-

[11] Der Antikoinzidenzstufe liegt eine Schaltung zugrunde, die uns Herr Dr. *F. Hawliczek*, Institut für Krebsforschung, Lainzer Krankenhaus, Wien, freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat, wofür wir ihm auch an dieser Stelle danken.

rohres) gezählt werden können, ansonsten aber an die Koinzidenzstufe geführt werden, welche auch die negativen Impulse nach den Umkehrstufen seitens der Mantelzählrohre empfängt. Jeder dieser negativen Impulse erzeugt an der Anode der Koinzidenzröhre einen positiven Impuls, dessen Amplitude aber klein bleibt, solange die Signale aus den beiden Kanälen zeitlich getrennt ankommen. Nur bei Koinzidenz übersteigt die Amplitude einen bestimmten Wert, ab welchem erst der angeschlossene Diskriminator anspricht. Verbindet man seinen Ausgang mit dem Zählgerät, so werden jetzt nur Impulse gezählt, die gleichzeitig im Zentral- und mindestens einem Mantelrohr ausgelöst werden. Die nötigen Spannungen für die verschiedenen Stufen liefert ein Netzgerät, das nach Abb. 8 geschaltet ist.

Die Impulse wurden mit einem elektronischen Zählgerät der Fa. Philips, Type PW 4032, registriert.

Überprüfung und Wirksamkeit der Antikoinzidenzschaltung

Zur Überprüfung der Schaltung wurden künstlich koinzidente Impulse erzeugt, indem ein Zählrohr an die miteinander verbundenen Eingänge des Zentral- und eines Mantelunivibrators angeschlossen wurde (die MZR wurden dabei von der Hochspannung abgeschaltet). Am Ausgang der Antikoinzidenzstufe konnten keine Impulse festgestellt werden, dagegen wurden innerhalb der statistischen Schwankung ebensoviel Impulse an der Koinzidenzstufe gezählt, wie sie das Zählrohr direkt (ohne Univibrator) liefert.

Weiters wurde die Blindrate des Zentralzählrohres an drei Punkten der Schaltung gemessen. Die Zahl der Impulse pro Min. betrugen: am Ausgang des Zentralunivibrators 23,2 (ebensoviel wie am Zählrohr direkt), am Ausgang der Antikoinzidenzstufe 10,3 und am Ausgang der Koinzidenzstufe 13,1. Die Antikoinzidenzschaltung drückt also den Blindwert von 23,2 (Bleipanzerung allein) auf 10,3. Die Differenz (12,9) entspricht innerhalb der Fehlergrenze der Zahl der koinzidenten Impulse 13,1, womit das einwandfreie Funktionieren der Schaltung bestätigt ist.

Daß der Nulleffekt nicht völlig unterdrückt werden kann, hängt zum größten Teil damit zusammen, daß das Zentralzählrohr an den Enden weder durch das Blei noch durch die Mantelzählrohre ganz abgeschirmt wird. Ein geringer Anteil des Blindwertrestes ist auf Radioaktivität des Zählrohrmaterials bzw. des Bleimantels zurückzuführen, wenn auch versucht wurde, durch Einbau von Eisenrohren die Bleistrahlung vom Zentralzählrohr abzuhalten.

Es sei noch erwähnt, daß auch zufällig koinzidente, aber unabhängige Impulse im Zentral- und mindestens einem Mantelzählrohr auftreten können, was einen Verlust an Meßimpulsen bedeutet. Die dadurch be-

dingten Meßfehler sind aber in jedem Fall gering, da bei kleiner Meßrate die zufälligen Koinzidenzen sehr selten vorkommen, bei größeren Meßraten (und klein gehaltener Blindrate) aber prozentuell nicht ins Gewicht fallen, was sich aus der Formel für die Zahl der nur in Frage kommenden Zweifachkoinzidenzen pro Sekunde ergibt: $n_{1,2} = 2\,R_1 \cdot R_2 \cdot t$, worin R_1 und R_2 die Impulsraten im Zentral- und Mantelzählrohr und t die Impulsdauer bedeutet. Für $R_1 = 600$/min, $R_2 = 60$/min und $t = 10^{-4}$ sec ist $n_{1,2} = 10^{-3}$/sec, also vernachlässigbar klein.

Meßbeispiel

Die Anwendung der Antikoinzidenzschaltung bei Vermessung schwachstreuender Präparate möge an Hand der Streukurven von γ-Globulinlösungen gezeigt werden.

Zunächst wurde eine 8%ige γ-Globulinlösung untersucht und gute Übereinstimmung mit der aus vielen photographischen Aufnahmen durch Mittelung erhaltenen Streukurve erzielt[12].

Danach konnte auch die Vermessung einer 1%igen γ-Globulinlösung versucht werden, die auf photographischem Wege wegen der langen Be-

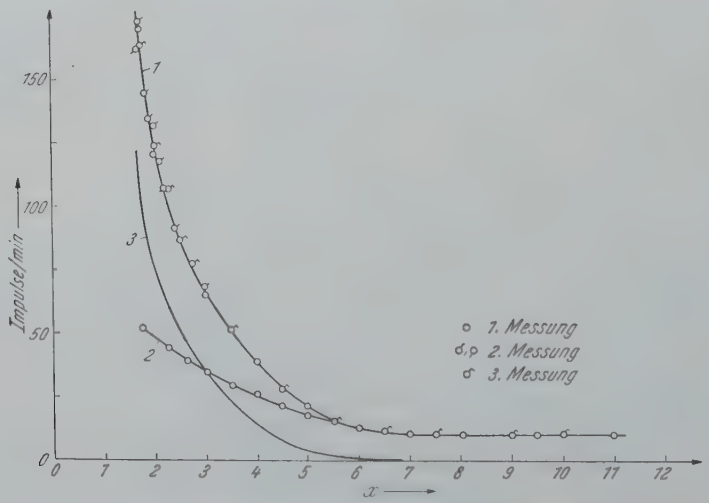


Abb. 9. Antikoinzidenz-Zählrohraufnahme einer 1%igen γ-Globulinlösung
Kurve *1*: Streukurve Kurve *2*: Blindkurve Kurve *3*: Differenz von Kurve *1* und *2*

lichtungsdauer (etwa 200 Stdn.) und der dabei auftretenden Veränderung des Präparates kein brauchbares Ergebnis lieferte. Bei ausreichend dicht liegenden Meßpunkten und einem gewählten Fehler der Einzelmessung von nur 3% waren zur Vermessung der Kurve *mit Präparat* 8 Stdn., *ohne*

[12] *O. Kratky, G. Porod, A. Sekora, B. Paletta*, J. Polymer Sci. **16**, 163 (1955).

Präparat (Blindkurve) 7 Stdn. nötig. Abb. 9 gibt die Resultate wieder. Die Präparatkurve (*1*) wurde aus drei Messungen erhalten und läßt die gute Reproduzierbarkeit der Methode erkennen. Aus der Differenz dieser und der Blindkurve (Lösungsmittelaufnahme, Kurve *2*) ergibt sich dann die eigentliche Streukurve *3*, die im vermessenen Gebiet mit der Kurve der 8%igen Lösung übereinstimmt. Durch die Verkleinerung des Störpegels mit Hilfe der Antikoinzidenzanordnung ist auch der Auslauf der Streukurve mit der gleichen Genauigkeit wie in den anderen Kurventeilen in tragbaren Meßzeiten zu erfassen.

Für die Anregung und Unterstützung dieser Arbeit möchten wir an dieser Stelle dem Institutsvorstand Herrn Prof. Dr. *O. Kratky* unseren wärmsten Dank aussprechen.

Reaktionen des 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazols

Von

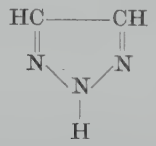
K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

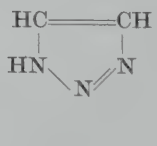
(Eingegangen am 11. August 1958)

Es werden einige Reaktionen des aus aktiven Estern der α-Azidodiphenylessigsäure leicht zugänglichen[1] 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazols beschrieben.

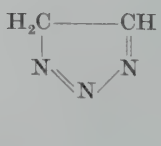
Derivate des 1,2,3-Triazols, denen die tautomere Form (3) des Triazolringes zugrunde liegt, sind unseres Wissens noch nicht beschrieben.



(1)

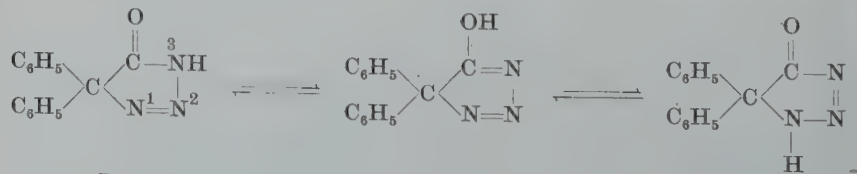


(2)



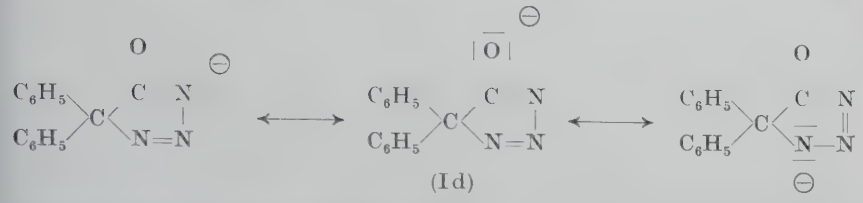
(3)

Das 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol (I)[1] leitet sich von dieser Form (3) ab. (I) könnte theoretisch in 3 zueinander tautomeren Formen (a, b, c) auftreten, denen in alkalischer Lösung das gemeinsame mesomere Anion (d) zugrunde liegt.



(Ia) (Ib) (Ic)

[1] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 562 (1958).



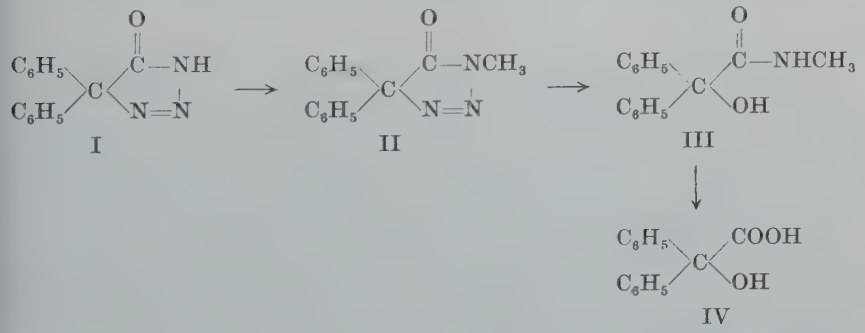
(Id)

Es wurden bis jetzt nur Derivate gefunden, die sich von der tautomeren Form (a) ableiten. Durch die Mesomeriesperre am C-Atom 5 ist dem Molekül die Möglichkeit einer Stabilisierung durch Ausbildung eines aromatischen π-Elektronensystems genommen. Das Triazol (I) ist deshalb eine ziemlich labile Verbindung, welche äußerst leicht die verschiedensten Reaktionen eingehen kann. Anschließend seien einige dieser Reaktionen näher beschrieben.

Diese lassen sich systematisch einteilen:

1. in Reaktionen, bei denen der Triazolring erhalten bleibt und
2. solche, bei denen die Stickstoffatome 1 und 2 als molekularer Stickstoff abgespalten werden und das Restmolekül sich mit den Reaktanten oder in sich absättigt.

A) Alkylierung des Hydroxytriazols (I). Nur die Alkylierung verläuft nach Schema 1, d. h. unter Erhaltung des Triazolringes. Durch Behandlung des Triazols mit Dimethylsulfat in Alkalilauge wird ein Methylierungsprodukt $C_{15}H_{13}N_3O$ (II) erhalten (Vers. 1). Die Methylgruppe ist an das Stickstoffatom 3 gebunden, denn ein in Dioxan-Salzsäure vorgenommener Abbau (Vers. 2) führte unter N_2-Abspaltung und Aufnahme von 1 Mol Wasser zu einer neutralen N-hältigen Verbindung $C_{15}H_{15}NO_2$ (III), deren Struktur als Benzilsäure-N-methylamid durch Verseifung zu Benzilsäure (IV) gesichert werden konnte (Vers. 3).



I II III IV

B) Thermische Zersetzung. Auf alle anderen untersuchten chemischen und physikalischen Angriffe reagiert das Hydroxytriazol (I) primär unter Abspaltung der Stickstoffatome 1 und 2. Das intermediär entstehende

Rumpfmolekül (V) stabilisiert sich entweder durch Polymerisation oder durch Aufnahme eines Moleküls des Lösungsmittels bzw. des eingesetzten Reaktanten.

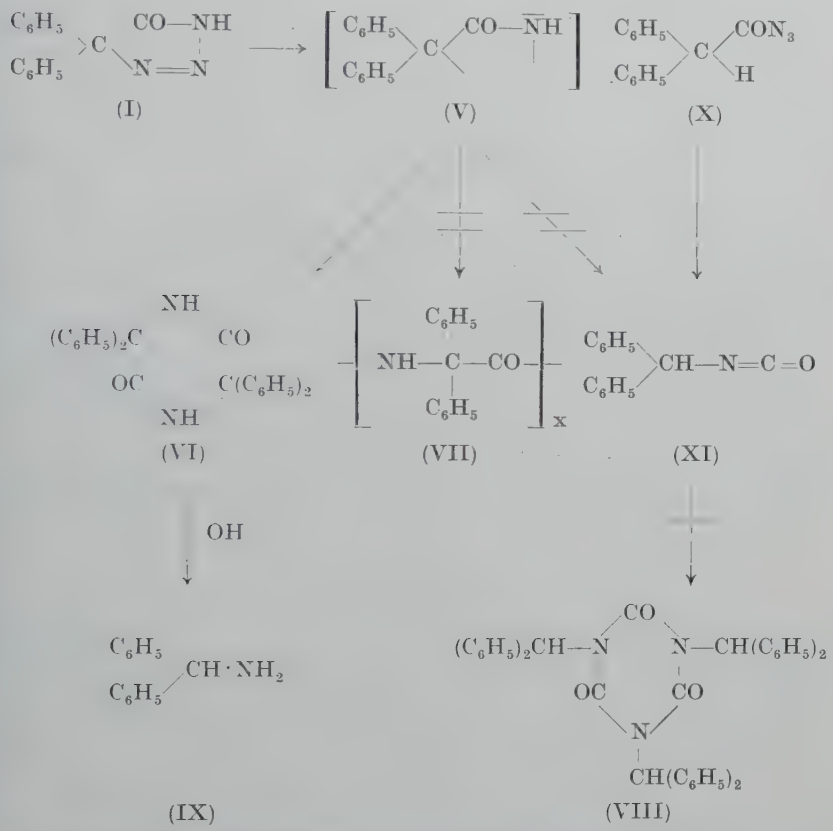
Wird das Triazol (I) in trockenem Zustand langsam erhitzt, dann erfolgt zwischen 60 und 80° rapide N_2-Entwicklung, welche infolge starker positiver Wärmetönung der Reaktion bei eingesetzten Mengen über 20 mg explosionsartig verläuft. Wird die Zersetzung in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Toluol, vorgenommen, welches die frei werdende Reaktionswärme aufzunehmen vermag, dann wird in quantitativer Ausbeute eine praktisch in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlösliche Verbindung vom Schmp. 300° (u. Zers.) erhalten (Vers. 4). Aus den Analysenwerten ergibt sich, daß es sich um ein Polymeres des durch N_2-Abspaltung aus dem Triazol intermediär entstehenden Rumpfmoleküls $C_{14}H_{11}NO$ (V) handeln müsse. Die Verbindung $(C_{14}H_{11}NO)_x$ läßt sich mit konz. KOH zu Benzhydrylamin (IX) aufspalten (Vers. 5). α-Aminodiphenylessigsäure wird bei analoger Behandlung mit konz. KOH nicht decarboxyliert. Jedoch wurde bei weiteren Versuchen festgestellt, daß N-acylierte α-Aminodiphenylessigsäuren durch Behandlung mit Alkalien sehr leicht zu den entsprechenden acylierten Derivaten des Benzhydrylamins decarboxyliert werden können.

Der Abbau zu Benzhydrylamin läßt also noch keinen Schluß zu, welche der möglichen Strukturformeln (VI, VII oder VIII) der Verbindung $(C_{14}H_{11}NO)_x$ zuzuordnen seien. Eine Verbindung der Formel (VIII) könnte durch Umlagerung des Rumpfmoleküls (V) zum Benzhydrylisocyanat (XI) oder einer reaktiven Form desselben entstanden sein, welche sich sofort weiter zum Triazin (VIII) trimerisiert. Eine Synthese des Triazins (VIII) aus Benzhydrylisocyanat (XI) via Diphenylessigsäureazid (X) ist nicht gelungen, da sich das auf diesem Wege dargestellte Isocyanat nicht polymerisieren ließ (Vers. 6). Durch chemische Reaktionen konnte also keinerlei Hinweis auf die Struktur der Verbindung $(C_{14}H_{11}NO)_x$ erhalten werden.

Glücklicherweise jedoch lieferte das Ultrarotspektrum Daten, welche eine eindeutige Aussage über die Struktur von $(C_{14}H_{11}NO)_x$ zulassen. Herr Dr. *H. L. Chopard dit Jean* (Hoffmann-La Roche A. G., Basel) hatte die Freundlichkeit, das IR-Spektrum der Verbindung $(C_{14}H_{11}NO)_x$ aufzunehmen und uns folgendes mitzuteilen: „Das in KBr aufgenommene Spektrum zeigt bei 3,00 μ eine starke NH-Bande, bei 3,28 μ die Bande der aromatischen CH-Gruppen, sonst keine andere CH-Bande; bei 5,97 μ eine starke Bande, die sehr wahrscheinlich von einer Amidgruppe herkommt. Da eine NH-Bande vorhanden ist, eine Amid II-Bande bei ca. 6,4 μ aber fehlt, muß auf ein monosubstituiertes, cyclisches Amid geschlossen werden. Eine starke Bande bei 6,83 μ kommt sehr wahrscheinlich von der C,N-Valenzschwingung her. Sie ist in Diketopiperazin und Derivaten

davon regelmäßig am gleichen Ort vorhanden[2]": Das Spektrum spricht also eindeutig dafür, daß unsere Verbindung die Diketopiperazinstruktur (VI) besitzt.

Formelübersicht I

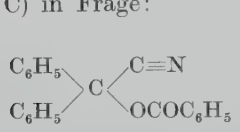


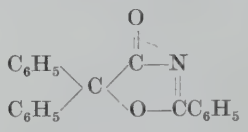
C) Säurebehandlung. Mit Säuren reagiert das Triazol (I) unter N_2-Abspaltung, Addition des Säureanions oder Lösungsmittelanions an das Benzylkohlenstoffatom und des Protons an den NH-Rest der ehemaligen Carboxylfunktion. Es entsteht in allen Fällen in guter Ausbeute ein in der α-Stellung durch das Säureanion substituiertes Diphenylessigsäureamid, wie an der Reaktion des Diphenyltriazols (I) mit Eisessig[1] oder des Methylierungsproduktes (II) mit wäßriger HCl in Dioxan gezeigt wurde (siehe Teil A).

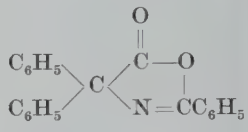
D) Acylierung. Auch beim Versuch einer Acylierung des sauren Wasserstoffes des Hydroxytriazols (I) wird der Triazolring unter Abspaltung

[2] *H. Lenormant,* Bull. soc. chim. France [5] **15**, 33 (1948).

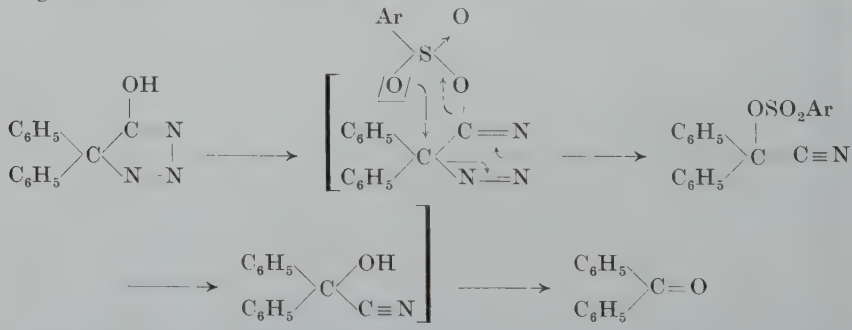
von N_2 zerstört. Das in 50%iger Ausbeute nach *Schotten-Baumann* erhältliche Benzoylierungsprodukt (XII) hat eine aus der Elementaranalyse hervorgehende Bruttoformel $C_{21}H_{15}NO_2$ (Vers. 7). Die Verbindung (XII) enthält also 1 Mol Wasser weniger als das erwartete Benzoat des Benzilsäureamides $C_{21}H_{17}NO_3$. Als Strukturen für die Verbindung (XII) $C_{21}H_{15}NO_2$ kamen aus der Genese praktisch nur folgende drei Verbindungen (A, B, C) in Frage:


(A)


(B)


(C)

Formel (B), die sich später als richtig erwies (s. u. XII), wurde zunächst ausgeschieden, da die bereits beschriebene Verbindung dieser Strukturformel[3] nicht ident mit unserer Verbindung (XII) war. Da bei alkalischer Verseifung der Verbindung (XII) in guter Ausbeute Benzilsäureamid (XIII) erhalten wird (Vers. 8), konnte auch Formel (C) außer Betracht gelassen werden. Formel (A) schien überdies auch deshalb wahrscheinlich, da bei einer analogen Acylierung des Triazols (I) mit p-Toluolsulfochlorid unter den Reaktionsprodukten in geringer Ausbeute (3%) auch Benzophenon aufgefunden werden konnte (Vers. 9). Folgende Reaktionsfolge ließe dieses Ergebnis erklärbar erscheinen:



Die Synthese des O-Benzoyl-benzilsäurenitrils (A) aus Bromdiphenylacetonitril (XIV) und Silberbenzoat führte jedoch zu einem Produkt (XV), welches mit (XII) nicht ident war (Vers. 10).

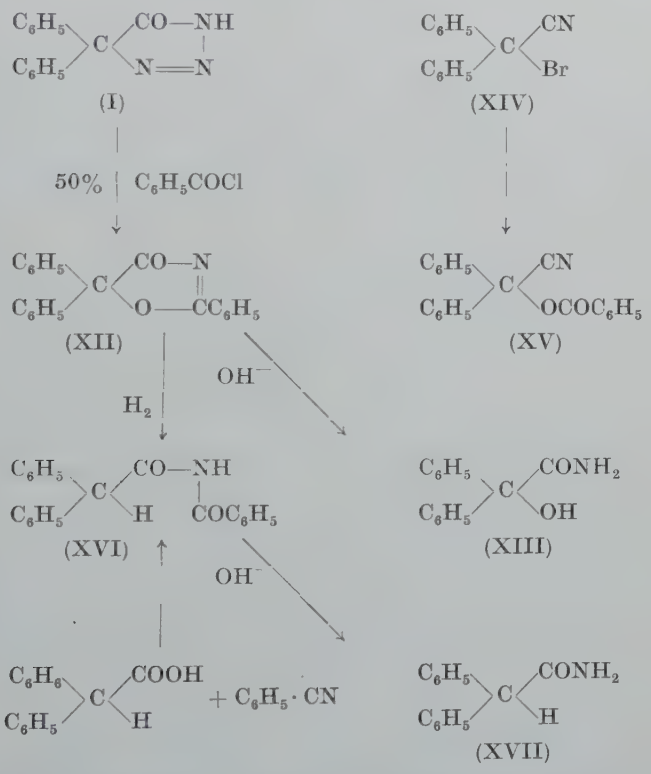
Die Verbindung (XII) läßt sich in Eisessig mit Pd/C bei Zimmertemp. und Normaldruck glatt unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydrieren (Vers. 11). Die in quantitativer Ausbeute erhältliche Verbindung (XVI) $C_{21}H_{17}NO_2$ lieferte bei der Verseifung Diphenylessigsäureamid (XVII) und Benzoesäure (Vers. 12). Alle diese geschilderten Versuchsergebnisse

[3] *F. R. Japp* und *A. Findlay*, Proc. Chem. Soc. [London] **15**, 165, **166** (1899); Chem. Zbl. **1899** II, 252.

sind nur bei Annahme der Formel (B) für (XII) erklärbar. Bei der Hydrierung erfolgt unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff Hydrogenolyse zum N-Benzoat des Diphenylessigsäureamides (XVI). Eine Zweitsynthese dieser Verbindung (XVI) gelang durch Erhitzen von Diphenylessigsäure und Benzonitril (Methode[4]), wobei (XVI) in geringer Ausbeute neben dem symmetrischen N-Diphenylacetyldiphenylessigsäureamid (XVIII) und Ausgangsmaterial erhalten wurde (Vers. 13).

Bei der von anderen Autoren[3] erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{15}NO_2$ kann somit die dort[3] angegebene Struktur (B) nicht zutreffen und ist zu streichen.

Formelübersicht II



Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel bzw. Wien, sei für ihr förderndes Interesse auch an dieser Stelle herzlichst gedankt, ebenso danke ich Herrn Dr. *H. L. Chopard dit Jean* für Aufnahme und Diskussion eines IR-Spektrums sowie Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* für viele anregende Diskussionen.

[4] *Houben-Weyl*, Meth. Org. Chem. **8**, 709 (1952).

Experimenteller Teil

Vers. 1: *3-Methyl-5,5-diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol (II)*: 2,5 g Hydroxydiphenyltriazol wurden in 50 ml wäßr. 1 n Kalilauge gelöst; 2 ml Dimethylsulfat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung heftig geschüttelt. Gelegentlich wurde unter der Wasserleitung gekühlt. Nach ½ Stde. Schüttelns wurden weitere 2 ml Dimethylsulfat und 20 ml 1 n Kalilauge zugegeben und solange geschüttelt, bis alles Dimethylsulfat verbraucht war. Die ausgeschiedene Methylverbindung wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. 2,3 g farblose Würfel vom Schmp. 139—142° (u. Gasentwicklung). Die Verbindung ist in Alkohol und Äther mittelgut, in Benzol leicht löslich. Löst sich weder in Säuren noch Ätzalkalien und ist selbst in mineralsauren Lösungen relativ stabil. Beim Erhitzen der Verbindung in Eisessiglösung am Wasserbad tritt keine Zersetzung ein. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert.

$C_{15}H_{13}N_3O$ (251,28). Ber. N 16,72. Gef. N 16,80.

Vers. 2: *Benzilsäure-N-methylamid (III)*: Das Hydroxymethyltriazol (II) (1,5 g) wurde in 20 ml Dioxan gelöst, 6 ml HCl (1:1) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Das Dioxan wurde im Vak. entfernt, durch Wasserzugabe das Benzilsäuremethylamid gefällt, welches nach Filtration aus Dioxan-Wasser umkristallisiert wurde. 1,3 g, Schmp. 150°. Zur Analyse wurde aus Dioxan-Wasser umkristallisiert.

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241,28). Ber. N 5,81. Gef. N 5,90.

Vers. 3: *Benzilsäure (IV) aus dem Methylamid (III)*: Das Methylamid (0,6 g) wurde in 3 ml Eisessig gelöst, 3 ml Schwefelsäure (1:1) zugegeben und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung durch Zugabe von Wasser gefällte Hydrolysenprodukt wurde mit Sodalösung digeriert. Das unlösliche Ausgangsmaterial wurde abfiltriert und durch Ansäuern des Filtrates 0,38 g Benzilsäure (IV) vom Schmp. 147° gewonnen. Ein Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat lag bei 147°.

Vers. 4: *Tetraphenyldiketopiperazin (VI)*: Das Diphenyltriazol (I) (1,2 g) wurde in 30 ml wasserfreiem Toluol gelöst und am Wasserbad langsam auf 100° erhitzt. Ab 60° setzte langsam N_2-Entwicklung ein. Die Lösung trübte sich durch Ausscheidung des amorphen Diketopiperazins (VI), welches in Toluol nahezu unlöslich ist. Nach 1stdg. Erhitzen am Wasserbad wurde abgebrochen, filtriert und mit Äther gewaschen. 0,95 g farbloses amorphes Produkt wurden erhalten, welches bei 300° (u. Zers.) schmilzt. Eine zur Analyse verwendete Probe wurde durch Zersetzung analysenreinen Ausgangsmaterials gewonnen. Das ausgefallene Diketopiperazin wurde nach Filtration gründlich mit Äther gewaschen.

$C_{28}H_{22}N_2O_2$ (418,50). Ber. C 80,36, H 5,30, N 6,69.
Gef. C 80,46, H 5,31, N 6,54.

Es wurde kein Lösungsmittel gefunden, in welchem die Verbindung mehr als in Spuren löslich ist. Säuren und Ätzalkalien bleiben bei kurzer Behandlung ohne Einwirkung.

Vers. 5: *a) Benzhydrylamin (IX) aus (VI)*: 1 g (VI) wurden in einem Durankolben mit 2 g Ätzkali in 1,5 g Wasser auf dem Ölbad bei 180° Badtemp. 8 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die inhomogene Mischung wurde während dieser Zeit öfters mit dem Glasstab umgerührt. Die abgekühlte Reak-

tionsmischung wurde nach Verdünnen mit Wasser ausgeäthert, die Ätherphase mit n/2 HCl durchgeschüttelt und aus der abgetrennten HCl-Lösung durch Zugabe von Sodalösung die basischen Bestandteile in Freiheit gesetzt. Diese wurden mit Äther extrahiert und der ölige Rückstand des Ätherextraktes (0,55 g) mit Essigsäureanhydrid 15 Min. am Wasserbad behandelt. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand der Acylierung, welcher in Nadeln durchkristallisierte, wurde aus Äther umkristallisiert. 0,45 g farblose Nadeln vom Schmp. 148°. Eine Mischprobe mit dem nach beschriebenen Methoden dargestellten Benzhydrylaminacetat lag bei 148°.

b) Alkalische Behandlung der α-Aminodiphenylessigsäure: 0,5 g Aminodiphenylessigsäure wurden in gleicher Weise wie das Diketopiperazin unter a) mit konz. KOH behandelt. Die in Wasser aufgelöste Hydrolysemischung gab nach Ansäuern mit Essigsäure 0,45 g der bei 245—246° schmelzenden Ausgangssubstanz zurück.

Vers. 6: *Benzhydrylisocyanat (XI)*: Diphenylessigsäurechlorid wurde in Aceton gelöst, unter Eiskühlung und Rühren wäßrige Natriumazidlösung zutropfen gelassen, und 2 Stdn. bei 0° gerührt. Das in Äther aufgenommene organische Reaktionsprodukt wurde nochmals mit eiskaltem Wasser gewaschen, die getrocknete Ätherlösung im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Petroläther bei — 20° zur Kristallisation gebracht. Das Diphenylessigsäureazid kristallisiert in farblosen Prismen vom Schmp. 25° und zersetzt sich rapid bei 40—50°. Durch Erhitzen des Azids in Benzol wurde das Isocyanat als farbloses Öl gewonnen. Dieses gab in Aceton-Wasser den symmetrischen Harnstoff (Schmp. 276°) und mit Anilin in Benzol den Benzhydrylphenylharnstoff, welcher in Nadeln vom Schmp. 215° kristallisierte. Folgende Polymerisationsversuche des Benzylhydrylisocyanates verliefen ergebnislos: Erhitzen in Substanz auf 250°, Erhitzen mit katalyt. Mengen $NaOCOCH_3$, KOH, tertiären Aminen und H_2SO_4.

Vers. 7: *2.5.5-Triphenyloxazolon-(4) (XII)*: Das Triazol (I) (7 g) wurde in 50 ml Sodalösung gelöst, Benzoylchlorid (7 g) zugegeben und der Kolben, welcher wegen des bei der Reaktion frei werdenden N_2 und CO_2 mit durchlochtem Stopfen und Kapillare versehen war, durch 5 Stdn. geschüttelt. Das Reaktionsprodukt (XII) wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. 3,5 g farblose, bei 169° schmelzende Prismen wurden erhalten. Die Verbindung ist in Alkohol mittelgut, in Äther schwer löslich. Löst sich nicht in Ätzalkalien und Mineralsäuren. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{21}H_{15}NO_2$ (313,35). Ber. C 80,49, H 4,83, N 4,47.
Gef. C 80,47, H 4,86, N 4,43.

Vers. 8: *Benzilsäureamid (XIII) aus Verbindung (XII)*: 0,5 g (XII) wurde in methanol. Kalilauge (2 g KOH, 25 ml Methanol, 5 ml Wasser) 2½ Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das Methanol wurde im Vak. entfernt, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit Essigsäure auf pH 8 neutralisiert. Das ausgefallene Benzilsäureamid (XIII) wurde abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. 0,3 g vom Schmp. 155°. Eine Mischprobe mit auf anderem Wege dargestellten Benzilsäureamid lag bei 155°.

Vers. 9: *Hydroxytriazol (I) und p-Toluolsulfochlorid*: Das Hydroxytriazol (I) (1,3 g) wurde in sodaalkalischer Lösung mit 1 g fein gepulvertem p-Toluolsulfochlorid 2 Stdn. geschüttelt. Die Sodalösung wurde abdekantiert und das schmierig ausgefallene Reaktionsprodukt mit Wasser gewaschen und ge-

trocknet. Durch Extrahieren der getrockneten Substanz mit Petroläther wurden die petrolätherlöslichen Bestandteile herausgeholt. Diese wurden in 0,1 n methanolischer Kalilauge gelöst und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Der im Vak. hergestellte alkalische Eindampfrückstand wurde mit Wasser versetzt und die in Lauge unlöslichen Bestandteile in Äther aufgenommen. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde mit Dinitrophenylhydrazin in alkoholisch-phosphorsaurer Lösung versetzt und kurze Zeit erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung schied sich ein orangeroter, feinkristalliner Niederschlag aus, 60 mg vom Schmp. 238°. Eine Mischprobe mit Benzophenondinitrophenylhydrazon zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

Vers. 10: *Benzoylbenzilsäurenitril (XV)*: 0,8 g Bromdiphenylacetonitril (XIV) wurden in 80 ml absol. Äther gelöst. Nach Zugabe von 1 g Silberbenzoat wurde 4 Stdn. bei Zimmertemp. geschüttelt. Es wurde filtriert, der Äther auf die Hälfte des Volumens eingedampft und der Rückstand der Kristallisation bei 0° überlassen. 0,7 g rautenförmige farblose Kristalle vom Schmp. 138,5° schieden sich ab. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert.

$C_{21}H_{15}NO_2$ (313,35). Ber. C 80,49, H 4,83. Gef. C 80,07, H 4,71.

Vers. 11: *N-Benzoyldiphenylessigsäureamid (XVI) aus 2,5,5-Triphenyloxazolon-(4) (XII)*: 0,5 g der Verbindung (XII) (Vers. 7) wurden in 50 ml Eisessig gelöst und mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur hydriert. Innerhalb 4 Stdn. erfolgte eine Wasserstoffaufnahme von 46 ml. Nach Filtration wurde der Eisessig im Vak. entfernt und der Rückstand aus Äther kristallisiert. 0,45 g farbloser Nadeln vom Schmp. 166° wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{21}H_{17}NO_2$ (315,35). Ber. C 79,98, H 5,43. Gef. C 80,06, H 5,59.

Vers. 12: *Diphenylessigsäureamid (XVII) aus (XVI)*: *a)* 0,25 g (XVI) wurde in n/2 methanol. Kalilauge 1 Stde. rückflußerhitzt. Schließlich wurde der Alkohol im Vak. abgezogen. Aus dem mit Wasser versetzten Rückstand schieden sich 0,15 g farblose Nadeln vom Schmp. 169° ab.

b) Die Verbindung vom Schmp. 169° wurde durch Behandlung mit Lauge in eine Säure vom Schmp. 148° übergeführt, welche durch eine Mischprobe als Diphenylessigsäure identifiziert wurde.

c) Diphenylessigsäureamid wurde durch Einleiten von NH_3-Gas in Äther aus dem Chlorid dargestellt. Ein Mischschmelzpunkt mit der Verbindung vom Schmp. 169° aus *a)* ließ keine Depression erkennen.

Vers. 13: *N-Diphenylacetyl-diphenylessigsäureamid (XVIII) und N-Benzoyldiphenylessigsäureamid (XVI) aus Diphenylessigsäure und Benzonitril*: 10 g Diphenylessigsäure und 5 g Benzonitril wurden vermischt und am Ölbad 5 Stdn. bei 230° Badtemp. erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde zwischen Äther und Sodalösung verteilt. Der Rückstand der ätherischen Phase wurde in viel Alkohol aufgenommen und der Kristallisation bei Zimmertemp. überlassen. 1,5 g farbloser Nadeln (XVIII) vom Schmp. 197° wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{28}H_{23}NO_2$ (405,47). Ber. C 82,94, H 5,72. Gef. C 82,81, H 6,06.

Die Mutterlauge des alkohol. Filtrates wurde im Vak. auf die Hälfte des Vol. eingedampft und dann bei — 20° kristallisiert. Durch mehrmalige fraktionierte Kristallisation aus Alkohol wurden 0,33 g reines N-Benzoyldiphenylessigsäureamid (XVI) vom Schmp. 166° erhalten. Eine Mischprobe mit dem aus Versuch 11 erhaltenen Produkt vom Schmp. 166° zeigte keine Depression.

Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen

3. Mitteilung

Von

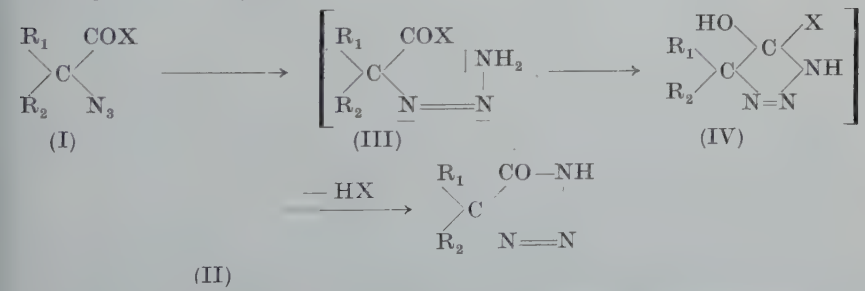
K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 11. August 1958)

Der an Derivaten der α-Azidodiphenylessigsäure (I: R_1 = R_2 = C_6H_5) erstmalig beobachtete anormale Verlauf der katalyt. Hydrierung im Sinne der Reaktion I → II wurde an anderen Verbindungsklassen untersucht, um die Substratfrage dieser Reaktion zu umreißen. Hydrierende Cyclisierung wurde nur an α-Azidocarbonsäurederivaten beobachtet, wobei R_1 und R_2 (im ursprünglichen Substrat = Phenyl) durch andere Gruppen außer H ersetzbar sind, welche aber meist geringere Ausbeuten ergaben.

In den vorausgegangenen Mitteilungen[1] wurde eine neue Reaktion beschrieben, die bei Versuchen entdeckt wurde, Derivate der α-Azidodiphenylessigsäure (I) katalyt. zu den entsprechenden Aminoverbindungen zu reduzieren. Das als Zwischenstufe der Reduktion hypothetisch formulierbare Diazoamid (III) geht nicht unter N_2-Abspaltung in das Amin über, sondern erleidet Cycloisomerisierung zu einem 1,2,3-Triazol, welche von einer Eliminierung (—HX) begleitet ist.



(I) (III) (IV)

(II)

Eine zusammenfassende Betrachtung von bereits veröffentlichten Versuchsergebnissen[1] läßt den Schluß zu, daß bei der katalyt. Reduktion von

[1] *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 557, 562 (1958).

solchen Azidoverbindungen in einem neutralen Solvens mit einem Ringschluß zu einem Triazol unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff gerechnet werden kann, in welchen das zur Azidogruppe in α-Stellung befindliche C-Atom genügend positiviert ist, z. B. als Carbonsäurederivat (Ester, Amid) oder Nitril vorliegt.

Da jedoch in der Literatur die Reduktion zahlreicher Azidoverbindungen, welche diesen Anforderungen zu genügen scheinen, z. B. zahlreicher Azidocarbonester beschrieben ist, niemals aber über einen derartigen Ringschluß berichtet wurde, dürfte die Art der übrigen Gruppen an dem die Azidogruppe tragenden C-Atom (in oben zitiertem Falle die beiden Phenylgruppen) zumindest auf die Ausbeuten einen entscheidenden Einfluß ausüben; dies muß angenommen werden, wenn auch irgend eine Beteiligung dieser Gruppen an der Reaktion selbst nicht zu ersehen ist.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reduktionsergebnisse berichtet, die erhalten wurden, wenn in der Azidoverbindung I die Substituenten $—R_1$, $—R_2$ und —COX weitgehend variiert werden.

Veränderungen von R_1 und R_2

In den untersuchten, bereits beschriebenen[1] Diphenylessigsäurederivaten ist das die Azidogruppe tragende Kohlenstoffatom quartär. Es schien deshalb nicht unberechtigt anzunehmen, daß andere α-Azidoessigsäuren mit quartärem α-C-Atom zu einem analogen Ringschluß bei der katalyt. Reduktion befähigt sein könnten.

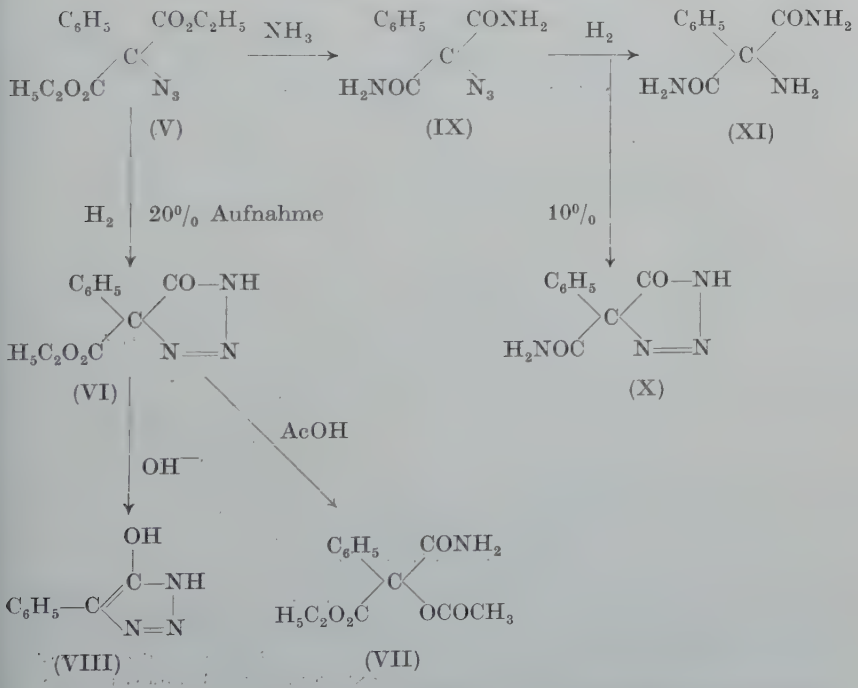
Für einen orientierenden Versuch in dieser Richtung wurde der Azidophenylmalonester (V) (I: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = CO_2C_2H_5$) (Vers. 1) als geeignetes Substrat betrachtet. Da die Darstellung eines „aktiven" Esters, d. h. eines Esters mit stark positivierter Estercarbonylgruppe (z. B. Carbäthoxymethyl-) in guten Ausbeuten experimentelle Schwierigkeiten bereitete, wurde die katalyt. Reduktion des Diäthylesters (V) untersucht, obwohl an diesem Substrat in Analogie zu früheren Untersuchungen[1] nicht die günstigsten Ausbeuten an ringgeschlossener Verbindung zu erwarten waren. Bei der Reduktion mit Pd/C in Äthanol (Versuch 2) wurde eine Wasserstoffaufnahme von 20% d. Th. abgelesen. Nach Aufarbeitung auf sodalösliche, nicht basische Bestandteile wurden 14% d. Th. eines farblosen Öles isoliert, dessen Konstitution als 5-Phenyl-5-carbäthoxy-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VI) durch folgende Umwandlungsreaktionen bewiesen wurde.

1. Die Verbindung reagiert mit Eisessig in der Wärme unter Stickstoffentwicklung. Als Reaktionsprodukt wurde eine nichtbasische Verbindung $C_{13}H_{15}NO_5$ (VII) isoliert, welcher auf Grund von Bildungsweise (analog zu früher beschriebenen Reaktionen[1]), Eigenschaften und Analyse die Konstitution des Acetoxyphenylmalonesterhalbamides (VII) zuzuschreiben ist (Vers. 3).

2. Bei der Hydrolyse des Carbäthoxy-triazoles (VI) mit wäßriger verd. Kalilauge und anschließender Isolierung der sauren Anteile wurde eine Verbindung (VIII) der Bruttoformel $C_8H_7N_3O$ isoliert, die aus (VI) somit durch Hydrolyse und Decarboxylierung entstanden ist (Vers. 4). Für die Verbindung $C_8H_7N_3O$ (VIII) ergibt sich aus der Synthese die Konstitution als 4-Hydroxy-5-phenyl-1,2,3-triazol. Diese Verbindung besitzt ein aromatisches π-Elektronensystem. Die dadurch bedingte, hinsichtlich des verwandten nichtaromatischen Hydroxytriazoles (XVII der II. Mitt.[1]) erhöhte Stabilität äußert sich in der Unempfindlichkeit des Triazoles (VIII) gegenüber wäßrigen Mineralsäuren und in dem relativ hohen Zersetzungspunkt.

Analog den geringen Ausbeuten bei der hydrierenden Cyclisierung des Azidodiphenylessigsäureamides[1] wurde bei der Reduktion des Azidophenylmalonsäurediamides (Vers. 5) (IX) (I: $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = CONH_2$) eine im Verhältnis zum Ester niedrigere Wasserstoffaufnahme (15% d. Th.) beobachtet und eine entsprechend geringere Ausbeute an 5-Phenyl-5-carbonamido-4-hydroxy-1,2,3-triazol (X) erhalten (Vers. 6).

Formelübersicht



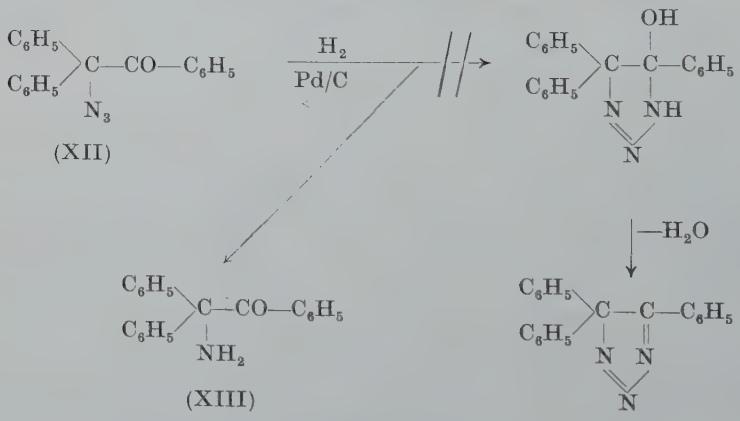
Als ein rein aliphatisches Substrat, der α-Azidoisobuttersäureester (I: $R_1 = R_2 = CH_3$), der katalyt. Reduktion unterzogen wurde (Vers. 7),

konnte nur noch eine Volumabnahme der Gasatmosphäre von 5% d. Th. festgestellt werden. Wenn man also die beiden Phenylgruppen in (I) durch Methyl ersetzt, wird die hydrierende Cyclisierung zu einer vernachlässigbaren Nebenreaktion. Es gelang nicht, aus den Reaktionsprodukten das erwartete Triazol zu isolieren, jedoch entwickelte der Rückstand der auf saure Bestandteile aufgearbeiteten Hydrierlösung schon bei Zimmertemperatur Stickstoff, und lieferte zwei Verbindungen der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_4H_{10}N_2O$ und $C_6H_{11}NO_3$, deren Konstitutionsermittlung infolge Materialmangels nicht mehr in Angriff genommen wurde.

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß neben den α-Azidodiphenylessigsäurederivaten auch andere α-Azidoessigsäuren mit quartärem α-C-Atom in gewissem Umfang bei katalyt. Reduktion eine Cycloisomerisierung des intermediären Dihydroderivates eingehen.

Veränderung von —COX

Der Substituent —COX war in den untersuchten Fällen (vergl. auch [1]) immer eine Carboxylfunktion. Die Cycloisomerisierung des hypothetischen Diazoamides liefert unter gleichzeitiger oder unmittelbar folgender Eliminierung ein 4-Hydroxy-1,2,3-triazol. Wurde dieser Carboxylrest —COX durch den Acylrest $CO \cdot C_6H_5$ ersetzt, so erfolgte bei katalyt. Reduktion keine Cyclisierung mehr. Es wurde in normaler Reaktion die α-Amino-Carbonylverbindung erhalten (Vers. 8).



Experimenteller Teil

Vers. 1: *Azidophenylmalonester (V)*: Der Phenylmalonester wurde aus Phenylessigester und Oxalester auf beschriebene Weise[2] dargestellt. Die Bromierung und der Umsatz des Bromphenylmalonesters mit Natriumazid wurde nach *M. O. Forster* und *R. Müller*[3], vorgenommen. Die Bromierung wurde

[2] Org. Synth., Coll. Vol. II, 288.

[3] *M. O. Forster* und *R. Müller*, J. Chem. Soc. [London] **97**, 126 (1910).

durch UV-Bestrahlung bedeutend abgekürzt; sie konnte dadurch auch schon bei 130° vorgenommen werden.

Vers. 2: *5-Phenyl-5-carbäthoxy-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VI)*: 15 g Azidophenylmalonester wurden in 60 ml Äthanol gelöst und mit Palladiumkohle als Katalysator in einer H_2-Atmosphäre bei Zimmertemp. geschüttelt. Innerhalb 5 Stdn. wurde eine Wasserstoffaufnahme von 240 ml gemessen. Die filtrierte Hydrierlösung wurde im Vak. bei 30° Badtemp. bis auf 20 ml eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit n HCl extrahiert. Daraufhin wurde die von den basischen Bestandteilen befreite Ätherphase mit Sodalösung extrahiert. Der Sodaextrakt wurde mit verd. HCl angesäuert und die ölig ausgefallenen sauren Bestandteile in Äther aufgenommen. Durch Eindampfen des getrockneten Ätherextraktes wurden 1,8 g (14% d. Th.) der Verbindung (VI) als farbloses Öl erhalten.

Vers. 3: *Acetoxyphenylmalonesterhalbamid (VII)*: 0,5 g (VI) wurden in 5 ml Eisessig gelöst und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. N_2-Entwicklung setzte erst bei der Temp. des siedenden Wasserbades ein. Der nach Abdampfen des Eisessigs ölig erhaltene Rückstand wurde aus 30%igem Äthanol zur Kristallisation gebracht. Die Verbindung (VII) kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 110,5°, ist in Alkohol sehr leicht, in Äther praktisch unlöslich. Zur Analyse wurde aus 20%igem wäßrigem Alkohol umkristallisiert.

$C_{13}H_{15}NO_5$ (265,26). Ber. N 5,28. Gef. N 5,46.

Vers. 4: *5-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VIII)*: 1 g (VI) wurde in 2 n wäßriger Kalilauge gelöst und 1 Tag bei Zimmertemp. stehengelassen. Mit halbkonz. HCl wurde kongosauer gemacht und der Kristallisation überlassen. Das Phenylhydroxytriazol kristallisierte in langen seidigen Nadeln, welche schon bei 80° zu sublimieren beginnen und bei 184° u. Zers. schmelzen. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.

$C_8H_7N_3O$ (161,16). Ber. C 59,62, H 4,38, N 26,07.
Gef. C 59,66, H 4,50, N 25,98.

Vers. 5: *Azidophenylmalonsäurediamid (IX)*: 5 g (V) wurden in einer Mischung von Methanol und konz. wäßrigem NH_3 gelöst und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Ein Teil des Methanols wurde im Vak. entfernt und das Diamid aus dem Rückstand durch Wasserzugabe gefällt. 3,9 g (95% d. Th.) des in Würfeln kristallisierten Diamids (IX) vom Schmp. 185—187° (u. Zers.) wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_9H_9N_5O_2$ (219,20). Ber. N 31,95. Gef. N 32,01.

Vers. 6: *Aminophenylmalonsäurediamid (XI) und 5-Phenyl-5-carbonamido-4-hydroxy-1,2,3-triazol (X)*: 2,2 g (IX) wurden in 40 ml Alkohol suspendiert und mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur hydriert. Es erfolgte innerhalb 1 Stde. eine Wasserstoffaufnahme von 35 ml. Die Hydriersuspension färbte sich innerhalb dieser Zeit milchig weiß, da das in Alkohol schwer lösliche Aminophenylmalonsäureamid schon während der Hydrierung ausfiel. Es wurde filtriert, der Katalysator mit verd. HCl in der Kälte eluiert und das klare salzsaure Filtrat mit Sodalösung alkalisiert. Die ausgefällte Aminoverbindung, 1,35 g (70% d. Th.) vom Schmp. 183° wurde zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert.

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193,20). Ber. N 21,75. Gef. N 21,98.

Das Filtrat der aushydrierten Hydriersuspension wurde im Vak. bei 40° Badtemp. abgedampft; der Eindampfrest wurde mit n HCl digeriert. Das in HCl unlösliche Triazol (X), Schmp. (u. Zers.) 160°, wurde isoliert und zur Analyse aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

$C_9H_8N_4O_2$ (204,19). Ber. N 27,44. Gef. N 25,97.

Vers. 7: *Katalyt. Reduktion des α-Azidoisobuttersäureesters.* 18 g α-Azidoisobuttersäureäthylester[4] wurden in 100 ml Alkohol in einem 500 ml-Kolben mit Pd/C als Katalysator hydriert. Die Hydrierung erfolgte unter Wärmeabgabe glatt und schnell. In Abständen von je ½ Stde. wurde die Gasatmosphäre durch Evakuieren und Nachlassen von Wasserstoff erneuert, nach 4 Stdn. wurde abgebrochen. Während der Hydrierung trat eine Volumsabnahme der Gasatmosphäre von 160 ml (etwa 6% d. Th.) ein. Die Hydriersuspension wurde filtriert und aus dem Filtrat der Alkohol im Vak. entfernt (bei 30–40° Badtemp.). Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit wenig Sodalösung durchgeschüttelt. Die sodaalkalische wäßrige Phase wurde mit HCl angesäuert und die mineralsaure wäßrige Lösung ausgeäthert. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung (0,2 g) entwickelte schon bei Zimmertemp. langsam Stickstoff. Durch Erhitzen mit Benzol wurde die Zersetzung beschleunigt. Nach Abdampfen des Benzols wurde noch ½ Stde. am Wasserbad im Vak. erhitzt und schließlich aus Äther kristallisiert. 15 mg einer in Nadeln kristallisierten Verbindung vom Schmp. 150° (unter Gasentwicklung) wurden erhalten, welche zur Analyse aus Äther umkristallisiert wurde.

$C_4H_{10}N_2O$ (?). Ber. N 27,40. Gef. N 28,16.

Aus der Mutterlauge obigen Kristallisates kristallisierten nach Petrolätherzugabe 35 mg einer zwischen 105–109° schmelzenden Verbindung, welche zur Analyse durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther gereinigt wurde.

$C_6H_{11}NO_3$ (145,16). Ber. C 49,64, H 7,64, N 9,65.
Gef. C 50,02, H 7,70, N 10,01.

Vers. 8: *ω,ω-Diphenyl-ω-amino-acetophenon*: Das ω-Azidodiphenylacetophenon wurde aus der entsprechenden Hydroxyverbindung über die Chlorverbindung nach *Boyer*[5] dargestellt. Der quantitative Umsatz der Chlorverbindung mit NaN_3 erfordert mehrstündiges Rückflußerhitzen. Die Azidoverbindung (XII) ist in Petroläther leicht löslich und kristallisiert in Prismen vom Schmp. 70°. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert.

$C_{20}H_{15}N_3O$ (313,34). Ber. N 13,41. Gef. N 13,45.

Zur katalyt. Reduktion wurde 1 g Azidoverbindung in 50 ml Äthanol gelöst und mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Innerhalb von 3 Stdn. wurde eine Wasserstoffaufnahme von nur 8 ml registriert. Das Filtrat der Hydriersuspension wurde im Vak. eingeengt und schließlich der Kristallisation überlassen. Die Aminoverbindung (XIII) (0,75 g) kristallisierte aus Äthanol in Nadeln vom Schmp. 132° und wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{20}H_{17}NO$ (287,34). Ber. C 83,59, H 5,96, N 4,88.
Gef. C 83,64, H 6,06, N 4,93.

[4] *M. O. Forster* und *R. Müller*, J. Chem. Soc. [London] **95**, 191 (1909).
[5] *J. H. Boyer* und *D. Straw*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1642 (1953).

Darstellung von 5-aminoalkyl-substituierten Derivaten des 3-Amino-1,2,4-triazols sowie des 5-(4-Pyridyl)-3-amino-1,2,4-triazols

Von

K. Biemann* und **H. Bretschneider**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 11. August 1958)

Es wird die Darstellung von drei verschiedenen 5-aminoalkyl-substituierten 3-Amino-1,2,4-triazolen sowie des 5-(4-Pyridyl)-3-amino-1,2,4-triazols beschrieben. Die Ergebnisse pharmakologischer und bakteriologischer Untersuchungen von einigen Verbindungen werden mitgeteilt.

Eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre beschäftigte sich mit der Synthese und pharmakologischen Untersuchung von Homologen bzw. Analogen des Histamins. Als gemeinsames konstitutionelles Merkmal der in diesen Versuchen dargestellten Verbindungsklassen ist die Anwesenheit eines β-Aminoäthylrestes an verschiedenen 5-gliedrigen Heterocyclen mit einem oder mehreren Heteroatomen (N bzw. S oder beide im Ring) zu nennen, z. B. 2-aminoäthylierte Imidazole[1], Thiazole[2], Pyrazole[3], Pyrrole[4] und Triazole[5].

---

* *K. Biemann*, dzt. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (Mass.), USA.

[1a] *R. G. Jones*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 383 (1949); [b] *H. M. Lee* und *R. G. Jones*, J. Pharmacol. Exper. Pharm. **95**, 71 (1949).

[2a] *R. G. Jones*, *E. C. Kornfeld* und *K. C. McLaughlin*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4526 (1950); [b] siehe [1b].

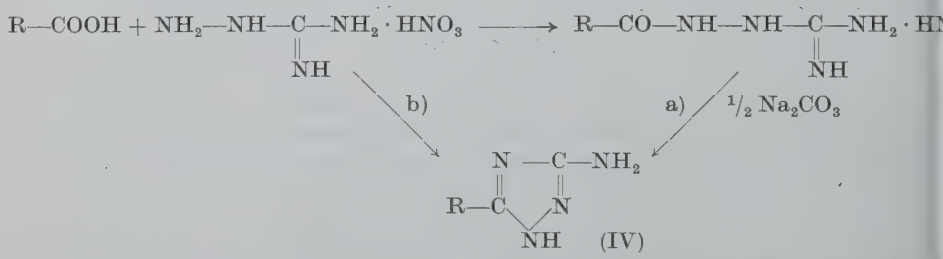
[3] *R. G. Jones*, *M. J. Mann* und *K. C. McLaughlin*, J. Org. Chem. **19**, 1428 (1954).

[4a] *W. Kutscher* und *O. Klamerth*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **286**, 190 (1950); [b] *W. Kutscher* und *O. Klamerth*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **289**, 229 (1952); [c] *O. Klamerth* und *W. Kutscher*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **85**, 444 (1952).

[5a] *J. C. Sheehan* und *Ch. A. Robinson*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1436

In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung von 5-aminoalkylsubstituierten Derivaten des 3-Amino-1,2,4-triazols (I b—III b) beschrieben sowie die Darstellung des 5-(4-Pyridyl)-3-amino-1,2,4-triazols (V).

3-Amino-1,2,4-triazol-verbindungen wurden bisher auf folgenden Wegen erhalten: a) Die durch Umsatz von Carbonsäuren (z. B. Ameisensäure, Essigsäure) mit Aminoguanidinnitrat erhältlichen Acylaminoguanidinnitrate können nach Zugabe der berechneten Menge Soda durch Erhitzen auf dem Wasserbad cyclisiert werden[6, 7]. b) Rückflußerhitzen von Aminoguanidinnitrat in höheren Fettsäuren (Propion-, Buttersäure) führt ebenfalls zum Ringschluß[8, 9]:



Die hier gesuchten Verbindungen (I b—III b) bzw. zunächst ihre N-acylierten Vorstufen (I a—III a) konnten nun nicht nach Methode a) oder b) gewonnen werden.

Wie wir fanden, zeigt Aminoguanidinnitrat, nach a) mit Glycin bzw. Hippursäure behandelt, keine Reaktionstendenz, und im Falle der Hippursäure konnte diese zur Gänze rückerhalten werden. Werden die genannten Komponenten nach b) über 140° erhitzt, tritt Zersetzung ein.

Im Laufe dieser Arbeit gelangte uns eine Mitteilung von *Atkinson* zur Kenntnis[10]. Die Arbeit zeigt, daß nach Methode a) oder b) wohl nur *Alkyl*derivate, wie das 5-Hexyl-aminotriazol (von Oenanthsäure aus), in befriedigender Ausbeute erhalten werden können, während das Phenylderivat (mit Benzoesäure) nur in 14%iger Ausbeute zugänglich war (bzgl. dieses Unterschiedes in der Reaktionsweise von aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren s. u.). *Atkinson* gelang nun bemerkenswerterweise eine Ausbeutesteigerung auf ca. 40% auch bei aromatischen Säuren durch Rückflußerhitzen der Carbonsäuren (Benzoesäure, Pyridin-2-bzw. -3-carbonsäure) mit Aminoguanidinsulfat in 40%iger Bromwasserstoff-

(1949); **73**, 1207 (1951); [b] *C. Ainsworth* und *R. G. Jones*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4915 (1953); **76**, 5651 (1954); **77**, 621 (1955).

[6] *J. Thiele* und *W. Manchot*, Ann. Chem. **303**, 33 (1898).

[7] *W. Manchot* und *R. Noll*, Ann. Chem. **343**, 1 (1905).

[8] *J. Reilly* und *P. J. Drumm*, J. Chem. Soc. [London] **1926**, 1729.

[9] *J. Reilly* und *D. Madden*, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 815.

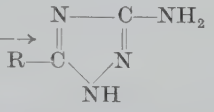
[10] *M. R. Atkinson*, *A. A. Komzak*, *E. A. Parkes* und *J. B. Polya*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 4508.

säure und anschließende Verdampfung des mit Na_2CO_3 neutralisierten Ansatzes.

Für die Darstellung der hier angestrebten, komplizierten Aminotriazolderivate erwies sich jedoch schließlich die Methode von *Hoggarth*[11] gut geeignet, der die Darstellung von 5-Phenyl-3-amino-triazol-(1,2,4) durch Umsetzung von Benzoesäurehydrazid mit S-Methyl-isothioharnstoff zum Benzamidoguanidin und dessen thermische Cyclisierung (s. die folgende Formelreihe, R = C_6H_5) beschreibt:

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2 + CH_3 \cdot S \cdot C(=NH)(NH_2) \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot C(=NH)(NH_2) \longrightarrow$$



Es wurden von uns die Hydrazide von Hippursäure, N-Benzoyl-β-alanin, Phenylalanin und Isonicotinsäure mit S-Methyl-iso-thioharnstoff umgesetzt. Im Gegensatz zu dem von *Hoggarth* verwendeten Benzoesäurehydrazid lieferten die *aliphatischen* Säurehydrazide nun nicht die Acylaminoguanidine, sondern direkt die bereits cyclisierten Aminotriazole (I a—III a). Daß diese und nicht Acylaminoguanidine vorliegen, ergibt sich neben den Analysenwerten auch aus den Eigenschaften: Die Verbindungen sind in Ammoniak und Lauge löslich, ammoniakal. Silbernitrat fällt ein hitzebeständiges Silbersalz, während die Acylaminoguanidine in Alkali nicht besser löslich sind als in Wasser und ammoniakal. Silbernitrat in der Hitze reduzieren.

Durch Abspaltung der Acylreste (3- bzw. 9-stdg. Rückflußkochen mit 6 n Salzsäure) werden die Bishydrochloride der 5-Aminoalkyl-3-amino-(1,2,4)-triazole in quantitativer Ausbeute erhalten, ohne daß dabei Ammonsalz entsteht, wie es bei der gleichen Behandlung von Acylaminoguanidinen teilweise der Fall ist. Diese Bishydrochloride sind in Wasser sehr gut — mit saurer Reaktion (pH-Werte der 1%igen Lösung liegen zwischen 2,15 und 2,48) — löslich. Ein Äquivalent Säure kann *in Wasser* mit Alkali titriert werden (Potentialsprung bei pH 6,2), das zweite jedoch nicht. Im 5-(1-Amino-2-phenyläthyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4)-bishydrochlorid (III b) ist 1 Mol Salzsäure thermisch relativ leicht abspaltbar (bei 150°/3 mm), wobei das Mono-hydrochlorid zurückbleibt, dessen 1%ige wäßrige Lösung ein pH von 4,85 zeigt.

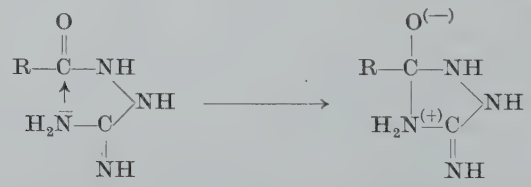
Beim Umsatz des Isonicotinsäurehydrazids mit S-Methyl-isothioharnstoff kann jedoch, wie beim Benzoesäurehydrazid[11], das Acylaminoguanidinderivat (IV) in 87% Ausbeute isoliert werden, welches durch thermische Cyclisierung in das 5-(4-Pyridyl-)-3-aminotriazol-(1,2,4) (V) übergeführt werden kann. Beide Verbindungen sind in Wasser wenig löslich, (V) zu

[11] *E. Hoggarth*, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 612.

0,13%. (V) wurde potentiometrisch titriert und zeigte nach Zugabe von 1 Mol Salzsäure einen deutlichen Potentialsprung bei pH 3,17. Das Zwischenprodukt (IV) zeigt die qualitativen Reaktionen der Acylaminoguanidine und gibt die verlangten Analysenwerte.

Die Feststellung, daß in (IV) das Acylaminoguanidin und in (V) das Aminotriazol vorliege und nicht ein Hydratationsprodukt des Aminotriazols, konnte nicht durch die Analyse allein und infolge des Umstandes, daß beide Verbindungen denselben Schmelzpunkt zeigten, auch nicht durch den Mischschmelzpunkt gefällt werden; (IV) wird nämlich unter den Bedingungen der Schmelzpunktsbestimmung zu (V) cyclisiert. Die Verschiedenheit der beiden Verbindungen konnte aber durch ihre chemischen Reaktionen (s. o.) und die UV-Spektren einwandfrei bewiesen werden.

Die auf den ersten Blick erstaunliche Verschiedenheit des Reaktionsablaufes im Falle der aromatischen Carbonsäurehydrazide, des Benzoyl- und Isonicotinoyl-hydrazides, verglichen mit den aliphatischen Säurehydraziden, dürfte in der ersten Stufe der Reaktion, dem nucleophilen Angriff der Aminogruppe an das Carbonylkohlenstoffatom liegen,



dessen *Akzeptorfähigkeit* im Falle der aromatischen Carbonsäurederivate relativ stark geschwächt ist (Mesomeriebeteiligung des Arylkerns).

Die Cyclisierungsreaktion ist der Amid-bildung aus Carbonsäureestern ähnlich (Aminolyse). Alkylester aromatischer Säuren werden — in Übereinstimmung mit der relativen Leichtigkeit der Cyclisierungsreaktion — langsamer aminolysiert als aliphatische[12]; die Acylierung von Sulfonamiden mit Carbonsäureestern an der N_1-Aminogruppe gelingt unter vergleichbaren Bedingungen nur mit Alkylestern aliphatischer, nicht aber aromatischer Carbonsäuren[13]. Alkylester aromatischer Säuren sind relativ zu solchen aliphatischer Säuren schwerer alkalisch hydrolysierbar[14], 2-Phenyloxazoline — als cyclische Ammonologe von aromatischen Carbonestern auffaßbar — sind hydrolytisch wesentlich stabiler als die von Fettsäuren ableitbaren 2-Methyloxazoline[15].

---

[12] *H. Meyer*, Mh. Chem. **27**, 31 (1906).

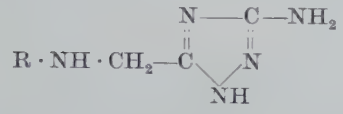
[13] *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*, Mh. Chem. **87**, 47 (1956).

[14] *Ch. K. Ingold*, Structure and Mechanism, Cornell Univ. Press, **1953**, S. 758.

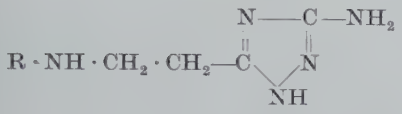
[15] *H. Bretschneider*, *G. Piekarski* und *K. Biemann*, Mh. Chem. **85**, 882 (1954); *H. Bretschneider* und *G. Piekarski*, Mh. Chem. **85**, 1110 (1954).

Schließlich sei noch auf die eigenartigen Löslichkeitsverhältnisse der beiden Pyridylverbindungen hingewiesen, von denen man auf Grund des Pyridylrestes eine gute Wasserlöslichkeit erwarten sollte. (V) erwies sich aber als schwerer löslich als z. B. Phenylaminotriazol. Hieraus zeigt sich wieder, daß der Schluß von der Anzahl der polaren Gruppen auf die Wasserlöslichkeit nicht immer zulässig ist.

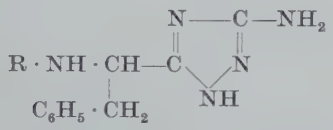
Formelübersicht



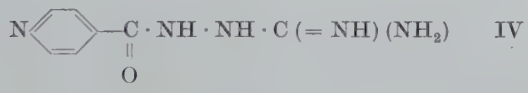
Ia $R = C_6H_5 \cdot CO$
Ib $R = H$



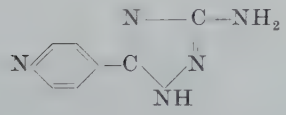
IIa $R = C_6H_5 \cdot CO$
IIb $R = H$



IIIa $R = CH_3 \cdot CO$
IIIb $R = H$



IV



V

Pharmakologisch-bakteriologische Ergebnisse

Einige der dargestellten Verbindungen wurden auf ihre pharmakologischen bzw. chemotherapeutischen Eigenschaften geprüft, wozu ihre entfernte Verwandtschaft zum Histamin bzw. zu Aminoguanidinderivaten und Isonicotinsäurehydrazid den Anlaß bot. Wir verdanken der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel, die Mitteilung der Ergebnisse dieser Prüfungen, die sich wie folgt zusammenfassen lassen.

Von den alkylaminoalkylierten Verbindungen erwies sich das 5-Aminoäthyl-triazol (II b) als halb so toxisch wie Histamin; die spasmogene Wirksamkeit ist $^1/_{10}$, die bronchokonstriktorische $^1/_3$ der Wirksamkeit des Histamins, hinsichtlich der erzielbaren Blutdrucksenkung an der Katze ist seine Wirksamkeit nur $^1/_{25}$ der des Histamins. Es bewirkt hingegen eine viel stärkere und länger (mehrere Stunden) anhaltende Magensaftsekretion als Histamin, welche ein Maximum in der zweiten Stunde erreicht.

Das 5-(1-Amino-2-phenyläthyl)-3-amino-triazol-(1,2,4) (III b) ist hingegen fast gleich toxisch wie Histamin und weist keine adrenolytischen oder Antihistamineigenschaften auf. Gegenüber (II b) weist es nur noch angedeutete histaminartige Wirkung auf; die Wirksamkeit hinsichtlich der Blutdrucksenkung beträgt nur $^1/_{1000}$ der des Histamins. Dem 5-(4-Pyridyl)-3-amino-triazol (V) und dem Isonicotinoylguanidin (IV) kommt in vivo keine tuberkulostatische Wirkung zu. (IV) zeigt auch keine antibakterielle, amoebicide oder trypanocide Wirkung.

Der Hoffmann-La Roche A. G., Wien und Basel, sei für die Mitteilung dieser Befunde sowie für das fördernde Interesse an dieser Arbeit verbindlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Umsetzung der Säurehydrazide mit S-Methyl-isothioharnstoffsulfat (S-Sulfat) nach Formelreihe S. 605:

Die beiden Komponenten wurden in wenig Wasser suspendiert, mit der äquivalenten Menge Natronlauge versetzt und 4 Tage bei Zimmertemp. unter häufigem Rühren stehengelassen, wobei Methylmercaptan entweicht und die Suspension anfangs dünn, später wieder dicker wird. Darauf wurde ca. 5 Stdn. auf 50—60° erwärmt, nach dem Erkalten unter Schütteln bis zur Sättigung CO_2 eingeleitet, das Rohprodukt abgesogen, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und hierauf aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Versuch 2: 5-(Benzamido-methyl)-3-amino-triazol-(1,2,4) (I a):

Beim Umsatz von 17,0 g Hippursäurehydrazid[16] (= 83 mMol) mit 12,7 g S-Sulfat (= 45 mMol) und 3,8 g NaOH (= 95 mMol) in 100 ml Wasser wurden 11,0 g (57,5%) umkristallisiertes 5-(Benzamido-methyl)-3-amino-triazol-(1,2,4) (I a), Schmp. 228—233°, erhalten.

Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser und dann aus Äthanol umkristallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet. Schmp. 230—233°.

(I a) $C_{10}H_{11}N_5O$ (217,2). Ber.: C 55,29, H 5,10, N 32,23.
Gef.: C 55,47, H 4,85, N 31,97, 32,03.

Versuch 3: 5-(Amino-methyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4)-bis-hydrochlorid (I b):

10,5 g (I a) wurden in 250 ml 6 n Salzsäure 9 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Benzoesäure mit Äther extrahiert (5,7 g = 95% d. Th.). Die wäßrige Phase ergab nach dem Eindampfen im Vak. rohes 5-(Amino-methyl-)-3-aminotriazol-(1,2,4)-bishydrochlorid (I b). Zur Reinigung wurde in 11 ml Wasser unter mäßigem Erwärmen gelöst und mit 75 ml Äthanol versetzt, worauf das Bishydrochlorid wieder auskristallisierte (6,5 g). Aus der Mutterlauge wurden mit Äther noch 1,81 g gefällt (Gesamtausbeute 92,5% d. Th.), Schmp. 269—272° (nach vorhergehender Umwandlung bei 250—255°). Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser-Äthanol umgefällt und bei 85°/3 mm getrocknet. Schmp. unverändert.

$C_3H_7N_5 \cdot 2\,HCl$ (186,1). Ber.: C 19,36, H 4,88, N 37,65, Cl 38,12.
Gef.: C 19,73, H 5,09, N 38,03, Cl 37,90.

Der pH einer 1-proz. wäßrigen Lösung beträgt 2,15.

[16] *Th. Curtius*, J. prakt. Chem. [2] **52**, 243 (1895).

Versuch 4: 5-(2-Benzamido-äthyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4) (II a):

Beim Umsatz von 20,0 g Benzoyl-β-alanin-hydrazid[17] (= 96 mMol) mit 13,7 g (S-Sulfat) (= 49 mMol) und 4,0 g NaOH (= 0,1 Mol) in 45 ml Wasser wurden 12,0 g (= 54% d. Th.) an zweimal aus Wasser umkristallisiertem 5-(2-Benzamido-äthyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4) (II a) erhalten. Zur Analyse wurde nochmals aus Äthanol umkristallisiert und bei 90°/3 mm getrocknet. Schmp. 201—203°.

(II a) $C_{11}H_{13}N_5O$ (231,3). Ber.: C 57,14, H 5,67, N 30,30.
Gef.: C 57,26, H 5,70, N 30,52.

Versuch 5: 5-(2-Amino-äthyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4)-bishydrochlorid (II b):

11,4 g (II a) wurden in 250 ml 6 n Salzsäure 9 Stdn. rückflußerhitzt. Mit Äther wurden 5,80 g (96,3%) Benzoesäure extrahiert und durch Eindampfen im Vak. rohes Bishydrochlorid erhalten. Zur Reinigung wurde in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 100 ml absol. Äthanol und wenig absol. Äther versetzt: 6,8 g. Aus der Mutterlauge wurden nach weiterem Ätherzusatz noch 2,23 g erhalten. Gesamtausbeute 91,5% 5-(2-Amino-äthyl)-3-amino-triazol-(1,2,4)-bishydrochlorid (II b). Zur Analyse wurde nochmals aus absol. Äthanol umkristallisiert und bei 80°/3 mm getrocknet. Schmp. 195—202° (Zers.).

$C_4H_9N_5 \cdot 2\,HCl$ (200,1). Ber.: C 24,01, H 5,54, N 35,00, Cl 35,44.
Gef.: C 24,09, H 5,86, N 34,87, Cl 35,61.

Der pH einer 1-proz. wäßrigen Lösung beträgt 2,48.

Pikrat: 100 mg des Bishydrochlorides in Wasser wurden mit überschüssiger Natriumpikratlösung versetzt. Das in der Kälte erhaltene Kristallisat wurde noch zweimal aus Wasser-Äthanol (5:1) umkristallisiert und bei 80°/3 mm getrocknet. Schmp. 241—244° (Zers.).

(II b)-Dipikrat: $C_{16}H_{15}N_{11}O_{14}$ (585,4). Ber. N 26,32. Gef. N 26,55.

Versuch 6: 5-(1-Acetylamino-2-phenyläthyl)-3-amino-triazol-(1,2,4) (III a):

Beim Umsatz von 8,4 g N-Acetyl-phenylalanin-hydrazid[18] (= 38 mMol) mit 5,3 g (S-Sulfat) (= 19 mMol) und 1,52 g NaOH (= 38 mMol) in 40 ml Wasser wurden 6,1 g (65,5% d. Th.) an umkristallisiertem Triazol (III a) erhalten. Die Verbindung sintert bei 128°, schmilzt bei ca. 160° und erstarrt sofort wieder, um bei 220—224° wieder zu schmelzen.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Wasser umkristallisiert und 6 Stdn. bei 90°/3 mm getrocknet. Schmp.: 159—161° geschmolzen, bei 180° wieder völlig erstarrt und bei 235—238° klare Schmelze. Durch 6stdg. Erhitzen auf 165°/3 mm (unter langsamem Anheizen) wurde die Verbindung umgewandelt und in der höherschmelzenden Form analysiert.

$C_{12}H_{15}N_5O$ (245,3). Ber. C 58,75, H 6,16, N 28,55.
Gef. C 58,84, H 6,31, N 28,49.

Versuch 6: 5-(1-Amino-2-phenyläthyl-)-3-amino-triazol-(1,2,4)-hydrochlorid (III b):

3,7 g (III a) wurden in 100 ml 6 n Salzsäure 3 Stdn. rückflußerhitzt und hierauf im Vak. zur Trockene verdampft. Zur Reinigung wurde in 50 ml sie-

[17] *T. Kametani* und *S. Kano*, J. pharmac. Soc. Japan **71**, 1007 (1951); Chem. Abstr. **46**, 8121 d (1952).

[18] *V. Goldenberg*, *H. Goldenberg* und *A. D. McLaren*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5317 (1950).

dendem, absol. Äthanol gelöst und die erkaltete Lösung langsam mit Äther versetzt: 3,38 g. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge wurden noch 0,35 g erhalten. Gesamtausbeute 89%, Schmp. 277—280° (Zers.). Zur Analyse nochmals aus absol. Äthanol/Äther umgefällt und bei 150°/3 mm bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Gewichtsverlust der lufttrockenen Substanz 17,3%). Schmp. unverändert.

$C_{10}H_{13}N_5 \cdot HCl$ (239,71). Ber. C 50,06, H 5,89, Cl 14,80.
Gef. C 49,54, H 5,86, Cl 14,84.

Der pH einer 1%igen Lösung der lufttrockenen Substanz beträgt 2,15, der einer gleichkonzentrierten Lösung der bei 150° getrockneten Substanz 4,85.

Versuch 7: Isonicotinoyl-aminoguanidin (IV):

Beim Umsatz von 20,0 g Isonicotinsäurehydrazid[19] (= 146 mMol) mit 20,5 g (S-Sulfat) (= 74 mMol) und 6,0 g NaOH (= 150 mMol) in 40 ml Wasser wurden 28,0 g (= 87%, ber. als Dihydrat) an umkristallisiertem Isonicotinoyl-aminoguanidin erhalten. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und bei 100°/3 mm bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Gewichtsverlust von 16,4%, entspricht 2 H_2O). Schmp. 276—277° (sublimiert ab 230° stark).

(IV) $C_7H_9N_5O$ (179,2). Ber. C 46,92, H 5,06. Gef. C 46,79, H 5,07.

UV-Spektrum: λ_{max} = 273 mμ, ε = 5,700 (in Wasser), λ_{max} = 267 mμ, ε = 5,300 (in 5 n Salzsäure).

Versuch 8: Thermische Cyclisierung zum 5-(4-Pyridyl-)-3-aminotriazol-(1,2,4) (V):

12,5 (IV)-Dihydrat wurden in einem kleinen Rundkolben in ein auf 255° vorgeheiztes Ölbad gebracht. Nach 10 Min. hatte die Temperatur der Substanz 245° erreicht, auf der sie 15 Min. gehalten wurde. Nach dem Umkristallisieren aus siedendem Wasser lagen 10,0 g (= 96%, ber. auf Monohydrat) 5-(4-Pyridyl-)-3-aminotriazol-(1,2,4) (V) vor; Schmp. 276–278° [verhält sich wie (IV)]. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und bei 100°/3 mm bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Gewichtsverlust 10%, entsprechend 1 Mol H_2O). Schmp. unverändert.

$C_7H_7N_5$ (161,2). Ber. C 52,17, H 4,38, N 43,46.
Gef. C 52,22, H 4,47, N 43,50.

UV-Spektrum: λ_{max} = 271 mμ, ε = 7,850 (in Wasser), λ_{max} = 284 mμ und 298 mμ, ε = 10,200 bzw. 10,100 (in 5 n HCl). (V) ist in Wasser wenig löslich (0,13%). Die potentiometrische Titration zeigte nach Zugabe von 1 Mol Salzsäure einen deutlichen Potentialsprung bei pH 3,17.

[19] *H. Meyer* und *J. Mally*, Mh. Chem. **33**, 400 (1912).

Das Dreistoffsystem: Chrom-Silizium-Bor

Von

H. Nowotny, E. Piegger, R. Kieffer und **F. Benesovsky**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien und der Versuchsanstalt der Metallwerk Plansee A. G., Reutte (Tirol)

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 5. August 1958)

Der Aufbau des Dreistoffsystems: Chrom—Silizium—Bor wird im Schnitt bei 1300° C auf Grund heißgepreßter Proben ermittelt. Neben den bekannten binären Silizid- und Boridphasen, deren Existenz bestätigt wird, tritt als beherrschende Kristallart bei der ungefähren Zusammensetzung Cr_5Si_3B die ternäre D 8_8-Phase auf. Cr_5B_3 (T 2) nimmt erhebliche Mengen an Cr_5Si_3 auf.

Im Anschluß an die Untersuchung der Systeme: Mo—Si—B und W—Si—B[1] wurde das Zustandsdiagramm von Cr—Si—B studiert, in der Absicht, die Lage der Existenzbereiche der T 1-, T 2- bzw. D 8_8-Phase sowie deren kristallchemische Gesetzmäßigkeit kennenzulernen. Chromboride haben erhebliche technische Bedeutung, z. B. als Bestandteil verschleißfester Aufspritzlegierungen, gewonnen[2] und Chromsilizide scheinen ein gegenüber früheren Angaben[3] erheblich besseres Zunderverhalten zu besitzen[4].

Chrom-Silizium: Ein grundsätzliches Zustandsdiagramm ist von *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *H. Schroth*[5] angegeben worden; es erfährt le-

[1] *H. Nowotny, E. Dimakopoulou* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **88**, 180 (1957); *H. Nowotny, R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Planseeber. Pulvermetallurgie **5**, 86 (1957).

[2] Z. B. *Colmoy*, vgl. *A. B. Post, E. Pipitz* und *W. H. Hertz*, Powder Met. Bull. **7**, 149 (1956).

[3] *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *K. Konopicky*, Ber. dtsch. keram. Ges. **31**, 223 (1954).

[4] *H. A. De Vincentis* und *W. E. Russel*, Ceram. Abstr. **1956**, 2401.

[5] *H. Schroth*, Dissertation, T. H. Graz, 1952; *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *H. Schroth*: Z. Metallkde. **44**, 437 (1953).

diglich hinsichtlich der T 1-Phase eine geringfügige Änderung, da die strukturchemische Analyse für eine Zusammensetzung Cr_5Si_3 anstatt Cr_3Si_2 spricht[6]. Nicht näher bekannt war die Löslichkeit von Silizium in festem

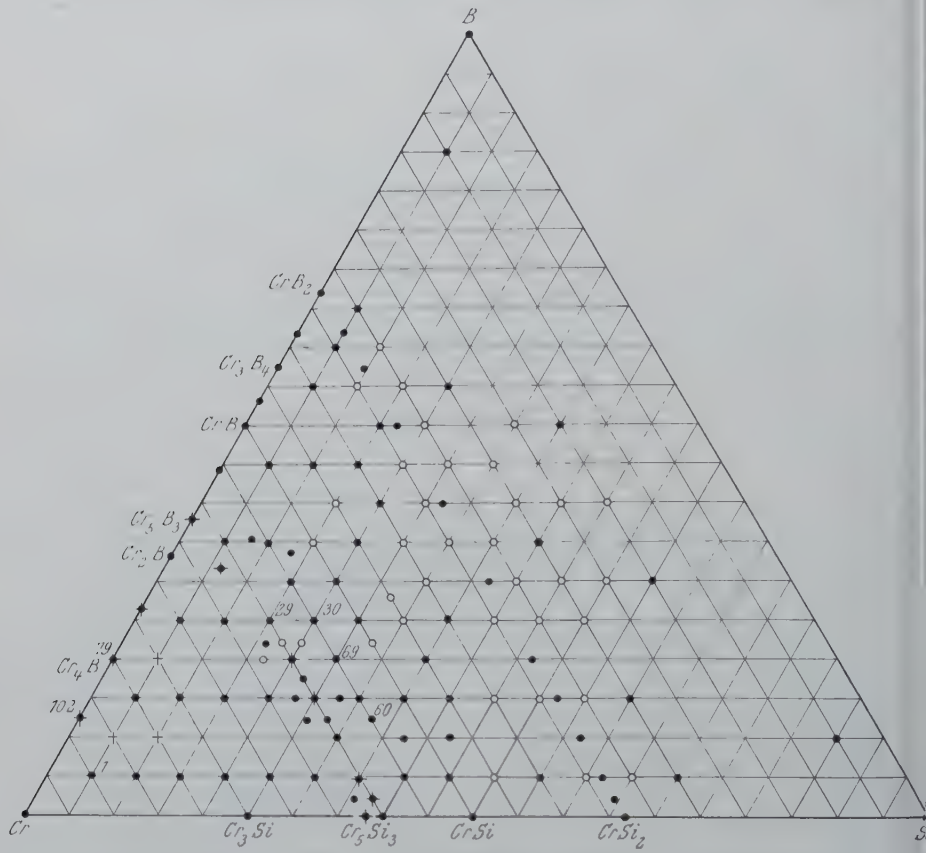


Abb. 1. Lage der Proben • Röntgenographisch untersucht + Schmelzproben

Chrom sowie die genaue Lage der Reaktionstemperaturen: S = Cr—Mk + + Cr_3Si bzw. S = T 1 + CrSi (S = Schmelze).

Chrom-Bor: Ein vorläufiges Schaubild von Chrom bis CrB stammt von *F. W. Glaser*[7], der folgende Phasen nachweist: Cr_2B mit einem merklich breiten homogenen Bereich, Cr_5B_3 (Cr_3B_2) und CrB. Strukturchemische Untersuchungen von *R. Kieβling*[8] einerseits sowie *F. Bertaut* und *P. Blum*[9] andrerseits führten zum Nachweis von Cr_4B, Cr_2B (C 16-Typ),

[6] *E. Parthé, H. Schachner* und *H. Nowotny*, Mh. Chem. **86**, 182 (1955).
[7] *F. W. Glaser*, Private Mitt. 1954.
[8] *R. Kieβling*, Acta Chem. Scand. **3**, 595 (1949).
[9] *F. Bertaut* und *P. Blum*, C. r. Acad. Sci. [Paris], **236**, 1055 (1953).

Cr_5B_3, CrB, Cr_3B_4 und CrB_2 (C 32-Typ). Ferner liegen im Rahmen einer zusammenfassenden Besprechung von hochschmelzenden Boriden Angaben über das Verhalten von Chrom-Bor-Phasen vor[10].

Bezüglich des Randsystems: Bor-Silizium sei auf eine vorangegangene Mitteilung[1] hingewiesen und bemerkt, daß eine Phase SiB_n ($n \geq 10$) von *E. Parthé* als SiB_{12} identifiziert wurde. Diese ist identisch mit AlB_{12} und entspricht offensichtlich einer Bormodifikation[11]. Dagegen wurde in jüngster Zeit ein Silikoborid der Formel SiB_6 gefunden[12], für dessen Existenz sich bereits bei *H. Moissan*[13] Hinweise finden.

Herstellung der Proben und Untersuchungsmethoden

Folgende Ausgangsstoffe gelangten zur Verwendung:

Elektrolyt-Chrom in Pulverform (Schmelztechnik-München) mit max. 0,04% C, etwa 0,1% Fe und 0,02% Si.

Silizium (Péchiney-Paris) 99,9% Si mit 0,01% Fe.

Bor (Cooper Metal Association) Grade „D" in Pulverform, 96,35% B mit 0,34% C, 0,62% Fe.

Pulvermischungen ($> 60\,\mu$ Korngröße) der in Abb. 1 verzeichneten Probenansätze wurden wie früher heißgepreßt[14]. Die so hergestellten Preßlinge wurden dann sorgfältig von den Außenzonen durch Abschleifen befreit, eine Maßnahme, durch welche ein Einwandern von oberflächlich aufgenommenem Kohlenstoff beim nachträglichen Tempern weitgehend hintangehalten wird. Trotz der hohen Affinität des Kohlenstoffs zu Chrom war die Aufnahme gering, wie die Analysen der geglühten Legierungen beweisen. Die C-Gehalte lagen zwischen 0,03 und 0,08%. Das Tempern erfolgte wieder unter gereinigtem Argon bei 1300° (13 Stdn.). Die Glühzeit war relativ kurz, um die Borverluste gering zu halten. Neben rd. 120 heißgepreßten und getemperten Legierungen wurden noch einige Schmelzproben im Lichtbogenofen hergestellt.

Die Untersuchung erstreckte sich auf röntgenographische und Schmelzpunktsmessungen sowie auf Gefügebeobachtungen[15].

Ergebnisse in den Randsystemen

Mittels der Cr-Si-Proben, deren Ansätze die obengenannten Phasen einschließen, konnten die Befunde über Cr_3Si, Cr_5Si_3, CrSi und $CrSi_2$ voll

---

[10] *P. Schwarzkopf* und *F. W. Glaser*, Z. Metallkde. **44**, 353 (1953).

[11] Freundl. Mitteilung von Herrn *Dr. E. Parthé*, MIT Cambridge (Mass.).

[12] *G. V. Samsonow* und *V. S. Latyschewa*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **105**, 499 (1955); *F. C. Cline*, Nature [London] **181**, 476 (1958).

[13] *H. Moissan* und *A. Stock*, C. r. Acad. Sci. (Paris) **131**, 139 (1900).

[14] *E. Cerwenka*, Dissertation, T. H. Graz 1951.

[15] Über das Zunderverhalten und andere Eigenschaften dieser Legierungen wird a. a. O. berichtet.

bestätigt werden; dies gilt auch von den Schmelzpunkten dieser Kristallarten. In den chromreichen Proben war neben Cr_3Si eine geringe Menge von Cr_2N nachweisbar; Stickstoff wird beim Tempern leicht eingeschleppt. Chrom vermag einige Atomprozent Si homogen einzubauen, doch ist die Gitterkonstante von 2,89 *k X. E* für den in Probe 1 beständigen Chrom-Mischkristall nicht charakteristisch, weil auch Stickstoff zugegen sein kann. Cr_5Si_3 tritt im Zweistoff: Cr—Si nur in einem sehr schmalen Homogenitätsgebiet auf. Lediglich an der letzten Linie — (004)-Reflex einer Aufnahme mit Cr-K_α-Strahlung — ist eine äußerst geringe Gitteränderung meßbar[16]. Eine Probe mit 40 Atom-% Si ist röntgenographisch nicht

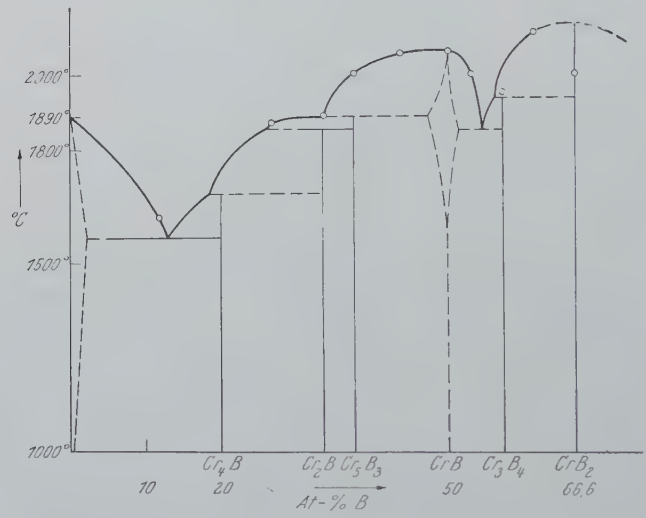


Abb. 2. Zustandsdiagramm: Cr—CrB_2, aufgestellt unter zusätzlicher Verwendung von Daten nach *F. W. Glaser*

völlig homogen; es sind geringe Mengen von Cr_3Si vorhanden, was mit der Annahme einer peritektischen Reaktion: S + Cr_3Si = Cr_5Si_3 im Einklang steht.

Von den Chromboriden konnten CrB_2 rein, CrB ziemlich homogen, Cr_3B_4 dagegen nur in heterogenen Proben neben CrB_2 bzw. CrB nachgewiesen werden. Die Existenzbereiche dieser Phasen sind im Zweistoffsystem durchweg sehr schmal und röntgenographisch kaum feststellbar. Die Gitterkonstanten stimmen mit den Literaturangaben überein.

Die Phase Cr_5B_3 mit T 2-Typ[17] konnte in den Sinterproben nur zusam-

[16] Die Gitterkonstanten stimmen mit den seinerzeit gemessenen überein; *H. Nowotny, B. Lux* und *H. Kudielka*: Mh. Chem. **87**, 447 (1956).

[17] Nach *E. Parthé, B. Lux* und *H. Nowotny*, Mh. Chem. **86**, 859 (1955); als T 2-Typ aufgefaßt. Damit im Einklang steht auch die hohe Löslichkeit von Cr_5Si_3, d. h. Austausch von Bor durch Silizium.

men mit CrB bzw. Cr_2B gefaßt werden. Als Gitterkonstanten ergeben sich für Cr_5B_3: $a = 5{,}43$, $c = 10{,}05$ $kX.E.$ Der Wert für die c-Achse ist merklich kleiner als jener von *Bertaut* und *Blum*[9] und es deutet nichts auf eine Gitteränderung im Zweistoff: Cr—B. Cr_2B läßt sich in heterogenen Legierungen sowohl neben T 2 und CrB, wie auch zusammen

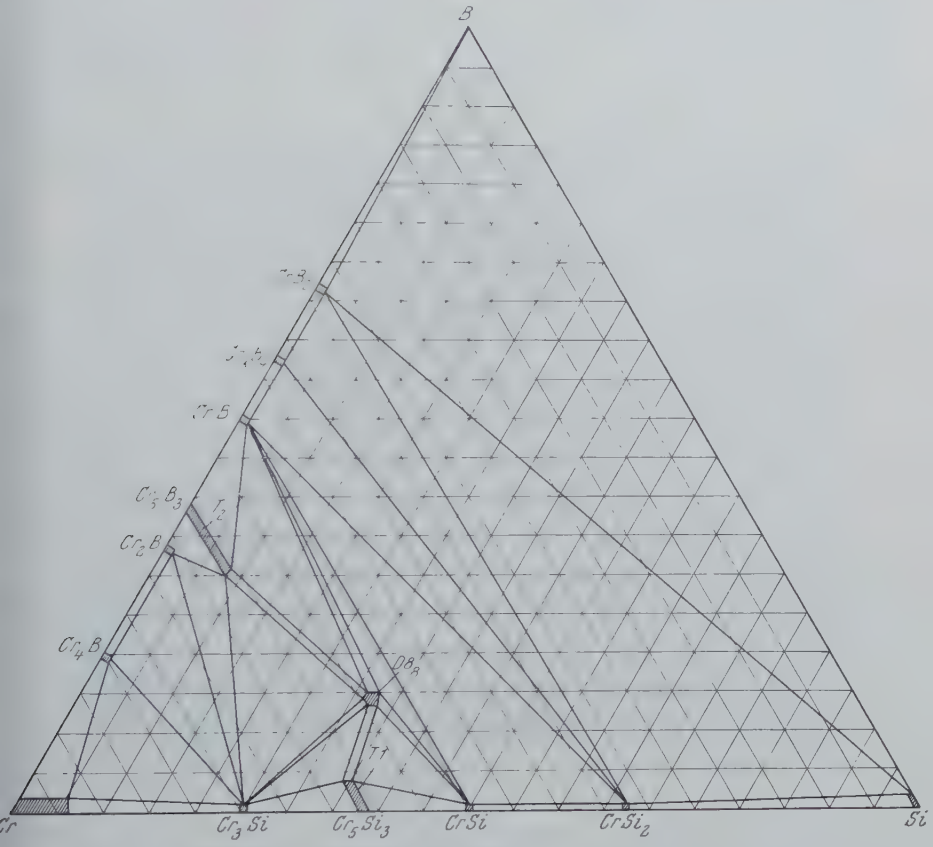


Abb. 3. Aufstellung der Phasenfelder im Dreistoff: Cr—Si—B im Schnitt bei 1300° C

mit Cr_4B bzw. Cr—Mk. identifizieren. Die Gitterparameter von Cr_2B stimmen mit den Literaturangaben gut überein. Cr_4B wird in heterogenen Legierungen neben Cr—Mk. nachgewiesen. In den binären Cr—B-Proben trat keinerlei Nitrid als Verunreinigung auf. Auf Grund von Schmelzpunktsmessungen ist der in Abb. 2 angegebene Verlauf der Liquiduslinie einigermaßen gesichert, die Lage der nonvarianten Gleichgewichte (bei konstantem Druck) wahrscheinlich.

Der Schmelzpunkt von CrB_2 wurde durch *E. R. Honak*[18] zu 1850° C

[18] *E. R. Honak*, Dissertation T. H. Graz, 1951.

$\pm$ 50° C bestimmt. Allerdings ist sicher, daß zwischen CrB_2 und Bor ein tiefschmelzendes Eutektikum besteht. Es ist möglich, daß infolge geringer Anteile desselben eine niedrigere Temperatur vorgetäuscht wird.

Das Dreistoffsystem: Cr—Si—B

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse liefert im Schnitt bei 1300° die in Abb. 3 gezeigte Aufteilung der Phasenfelder. Ähnlich wie bei den homologen Systemen mit Molybdän und Wolfram tritt eine ternäre Kristallart — bei etwa Cr_5Si_3B — auf. Während aber bei Mo—Si—B und

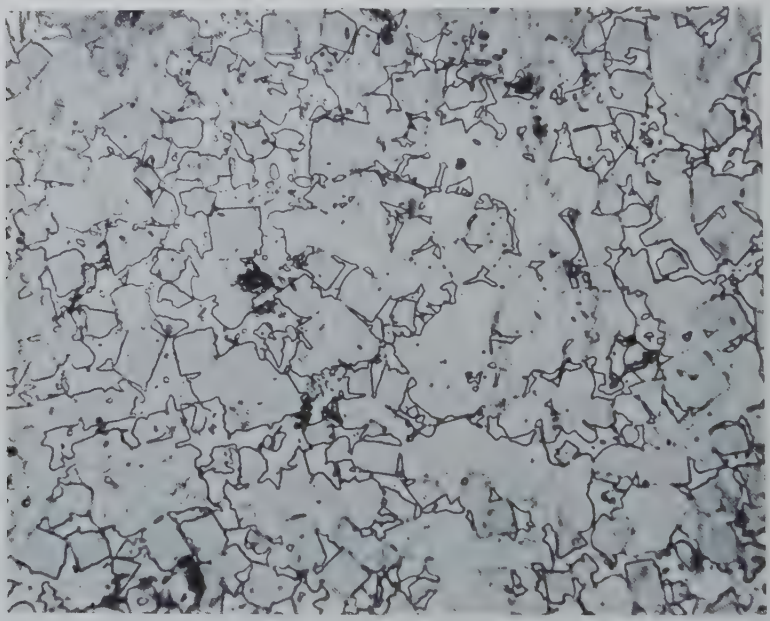


Abb. 4. Gefügebild einer Legierung mit 55 At% Cr, 32,5 At% Si und 12,5 At% B. Befund: vorwiegend D 8_8-Phase. 600fach

W—Si—B die T 2-Phase charakteristisch ist, rückt diese bei Cr—Si—B an das Randsystem. Dafür schiebt sich ähnlich wie z. B. bei V—Si—B die D 8_8-Struktur ein[19]. Die Befunde an geschmolzenen Proben stimmen jeweils mit dem betreffenden Zustandsfeld überein.

Die röntgenographische Ermittlung der Lage der ternären Phase stößt hier auf einige Schwierigkeiten, weil sich ihr Linienmuster mit dem eines Gemisches von CrSi + CrB weitgehend deckt; doch sollte nach den bisher aufgefundenen Regelmäßigkeiten eine Zusammensetzung in Richtung auf das zugesetzte kleine Metalloid zu erwarten sein. Tatsächlich ist auch eine Legierung Nr. 60 ziemlich homogen, Abb. 4. Trotz der un-

[19] *H. Kudielka, H. Nowotny* und *G. Findeisen*, Mh. Chem. **88**, 1048 (1957).

genügenden Gleichgewichtseinstellung tritt die D 8_8-Phase in sehr vielen Proben im Mittelgebiet stark auf (z. B. Probe Nr. 30, 69).

Die Gitterkonstanten der D 8_8-Phase gemäß Cr_5Si_3B liegen mit: $a = 7{,}05$, $c = 4{,}72\ kX.E.$, $c/a = 0{,}670$ etwas über den entsprechenden Werten der durch Kohlenstoff stabilisierten Cr_5Si_3-Phase mit D 8_8-Typ[6]. Dies läßt sich wegen der zusätzlichen Auffüllung des Gitters durch das gegenüber Kohlenstoff größere Bor-Atom verstehen. Die Auffüllung des idealen D 8_8-Gitters (Me_5Si_3) ist hier bereits beträchtlich, was als Hinweis gewertet werden kann, daß dessen Stabilität bezüglich Auffüllung, maximal Me: (Si + X) = 1:1, fast erreicht wird. Dies erklärt, warum keine D 8_8-Phase bei Mo—Si—B bzw. W—Si—B angetroffen wird.

In den Silizidphasen tauscht, wie schon früher gezeigt werden konnte[16], allein T 1 merkliche Mengen Silizium durch Bor aus, wobei sich die Zelle verkleinert (Si—B-Substitution). Analog wird in den Borid-Phasen Bor durch Silizium offensichtlich nur in der T 2-Phase in größeren Mengen ersetzt; auch hier liegt ein Substitutionstyp vor. Die Gitterkonstanten wachsen beträchtlich bei Löslichkeit von Cr_5Si_3; Messungen an Probe 29 ergaben: $a = 5{,}63$ und $c = 10{,}48\ kX.E.$ Analog erfolgt bei Substitution eine Kontraktion des T 2-Gitters bei Nb_5Si_3 und Ta_5Si_3, im Falle Silizium durch das kleinere Bor ersetzt wird.

Chrom nimmt sicher viel weniger von Bor als von Silizium auf, weil in Probe 1 neben dem Cr—Mk. lediglich Cr_4B vorhanden ist.

Die Schmelzpunktsmessungen im Dreistoffsystem Cr—Si— Berlauben wegen der merklichen Streuung keine sichere Festlegung der Schmelzflächen[20], doch sind die beherrschenden Kristallarten CrB_2, CrB und Cr_3Si. Die ternäre Phase Cr_5Si_3B dürfte im Gegensatz zu T 1 und T 2 gerade noch unzersetzt schmelzen.

[20] Über eine versuchsweise Angabe der Schmelzflächen, siehe *E. Piegger*, Dissertation, T. H. Graz, 1958.

Zur quantitativen Trennung und Bestimmung verschiedener Alkoxylgruppen mittels Gas-Flüssig-Chromatographie

Von

K. Kratzl und **K. Gruber**

Aus dem Österreichischen Holzforschungs-Institut, Wien

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 7. August 1958)

Es wird eine neue gaschromatographische Methode zur Trennung und quantitativen Bestimmung der durch Jodwasserstoffsäure aus organischen Verbindungen abspaltbaren Alkyljodide beschrieben. Die Fehlergrenze entspricht der der *Zeisel*schen Alkoxylbestimmung bei Einwaagen von ca. 10 mg.

Bei der Analyse von Naturstoffen, so auch beim Holz, wird oft die Methoxylbilanz für das Verfolgen von Reaktionen herangezogen[1, 2], und dabei das gesamte, bei der Bestimmung nach *Zeisel* erhaltene Alkoxyl als Methoxyl berechnet und angegeben. Es handelt sich dabei um eine Methoxylzahl — der wahre Gehalt an OCH_3-Gruppen stimmt mit dieser erst überein, wenn kein anderes flüchtiges Jodid bei der *Zeisel*schen Methode mit abgespalten wird; dies wurde zwar früher angenommen, hat aber infolge eines Blindwertes bei der Alkoxylbestimmung von Kohlehydratverbindungen zu Kritik Anlaß gegeben[3, 4].

In letzter Zeit wurde von *A. v. Wacek* und Mitarbeitern[5, 6] die unterschiedliche Abspaltbarkeit von Methanol aus OCH_3-Gruppen zur Charakterisierung des Holzes herangezogen.

Bei der Äthanolyse des Holzes, die wir bei Arbeiten mit Isotopen oft

[1] *K. Kratzl* und *H. Silbernagel*, Mitt. Österr. Ges. Holzforsch. **7**, 71 (1955); Mh. Chem. **83**, 1022 (1952).

[2] *K. Kratzl* und K. *Osterberger*, Mh. Chem. **81**, 996 (1950).

[3] *G. Gran*, Svensk Papperstidn. **56**, 179 (1953).

[4] *G. Gran*, ebenda **57**, 702 (1954).

[5] *A. Wacek*, *F. Zeisler* und *P. Riegelmayer*, Mh. Chem. **85**, 499 (1954).

[6] *A. Wacek* und *Ch. Aas*, Mh. Chem. **87**, 662 (1956).

anwenden[7], tritt, wie *E. Hägglund* und Mitarbeiter[8], sowie *H. Hibbert* und Mitarbeiter[9] bewiesen, immer Äthoxyl in das Lignin ein[10]. Zur Verfolgung aller dieser Reaktionen sollte eine Methode entwickelt werden, die auch kleine Mengen Äthoxyl und andere Alkoxyle neben Methoxyl rasch und quantitativ zu bestimmen gestattet.

Die Trennung von Äthoxyl bzw. höheren Alkoxylen, die auf Grund der verschiedenen Löslichkeit von Tetramethylammoniumjodid und Trimethylalkylammoniumjodid in absol. Alkohol möglich ist[3, 4, 11, 12], erfordert große praktische Erfahrung, um halbwegs genaue Resultate zu erzielen, und ist mit ziemlich großem Zeitaufwand verbunden. Die indirekte Bestimmung aus Alkoxyl- und CH-Werten[13] ist kaum einfacher und genauer. Eine Trennung der höheren Alkoxyle voneinander ist unseres Wissens noch nicht beschrieben.

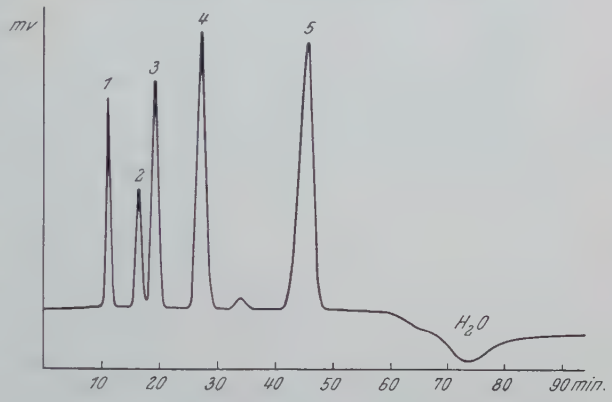


Abb. 1.

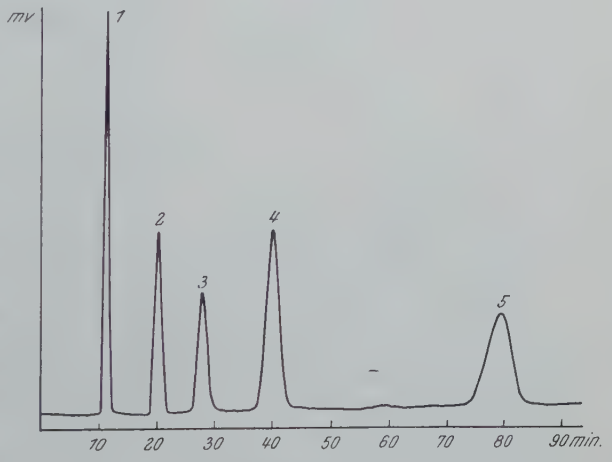


Abb. 2.

[7] s. Zusammenfassung: *K. Kratzl* und *G. Billek*, Holzforschung **10**, 161 (1957).

[8] *E. Hägglund* und *T. Rosenqvist*, Biochem. Z. **179**, 376 (1926).

[9] *A. B. Cramer*, *M. J. Hunter* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 509 (1939).

[10] *E. Adler* und *J. Gierer*, Acta Chem. Scand. **9**, 84 (1955); s. a. *F. E. Brauns*: Chem. of Lignin, Academic Press, New York 1952.

[11] *W. Küster* und *M. Maag*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **127**, 190 (1923).

[12] *R. Willstätter* und *M. Utzinger*, Ann. Chem. **382**, 148 (1911).

[13] *A. Friedrich*, Mikrochem. **7**, 185 (1929).

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, unter Zuhilfenahme der Gas-Flüssig-Chromatographie eine Methode auszuarbeiten, die es gestattet, die verschiedenen Alkoxyle, soweit sie der Bestimmung nach *Zeisel* zugänglich sind, zu trennen und quantitativ zu bestimmen. Da es sich im Rahmen unserer Arbeiten über die Chemie des Holzes und seiner Bestandteile, vor allem Lignin, größtenteils um unbekannte makromolekulare Substanzen handelt, verlangten wir von der Bestimmungsmethode eine Genauigkeit von besser als 1%.

Während der Testung unserer Methode erhielten wir Kenntnis von der im März d. J. erschienenen Arbeit von *Vertailer* und *Martin*[14] über die qualitative und mehr oder weniger quantitative Bestimmung von Alkoxylgruppen mittels Gas-Flüssig-Chromatographie. Es erscheint uns daher die Veröffentlichung unserer allgemein anwendbaren Methode, die zuerst als Hilfsmittel für die chemische Holzanalyse ausgearbeitet wurde, gerechtfertigt.

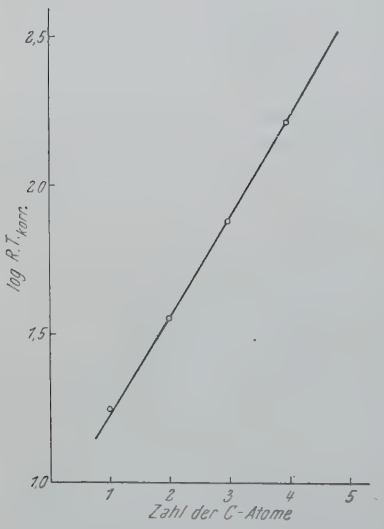


Abb. 3

In der zitierten Arbeit wird eine elegante Methode zum qualitativen Nachweis der verschiedenen, durch Zersetzung der Äther mit Jodwasserstoffsäure gebildeten Alkyljodide von C_1 bis C_5 im Ultramikromaßstab (0,1—0,5 mg) beschrieben. Weiters wird eine Arbeitsweise zur Bestimmung des Molverhältnisses Methoxyl zu Äthoxyl und die quantitative Bestimmung von CH_3J und C_2H_5J mit Hilfe eines inneren Standards und Eichkurven mit einer Genauigkeit von 5—10% bei Einwaagen von 20—30 mg Substanz, angegeben.

Die Alkyljodide lassen sich gaschromatographisch leicht trennen, wie bereits *A. T. James* und *A. J. P. Martin*[15] gezeigt haben. Abb. 1 und 2 zeigen zwei von uns aufgenommene Chromatogramme einer Mischung von Methyl- (Zacke 1), Äthyl- (2), iso-Propyl- (3), n-Propyl- (4) und n-Butyljodid (5). In Abb. 1 ist die stehende Phase Polyäthylenglykol 400 (40 Gewichtsteile auf 100 Gewichtsteile Träger), wobei auch das Wasser von den Jodiden getrennt wird[16] und bei einer eventuellen quantitativen Auswertung der Zacken nicht stört. Abb. 2 wurde an Trikresyl-

[14] *Vertailer-Martin*, Chim. Analyt. **40**, 80 (1958).
[15] *A. T. James* und *A. J. P. Martin*, Biochem. J. **57**, V (1954).
[16] *E. R. Adlard*, Sympos. Vapour Phase Chromatogr., London 1956.

phosphat (24 Teile auf 100 Teile) als stationäre Phase aufgenommen. Hierbei wird Äthyljodid und iso-Propyljodid besser voneinander getrennt, jedoch stört etwa vorhandenes Wasser die Auswertung der Zacken in quantitativer Hinsicht. Die Identifizierung der Jodide bereitet auf Grund ihrer unterschiedlichen Laufzeiten (R_T-Werte) keine Schwierigkeit. Wenn man den log R_T gegen die Anzahl der C-Atome im Molekül in einem Diagramm aufträgt[17], zeigt sich für die homologe Reihe der n-Alkyljodide eine streng lineare Abhängigkeit, wobei lediglich Methyljodid als erstes Glied der Reihe etwas herausfällt (Abb. 3).

Experimenteller Teil

Die Apparatur

Die Schwierigkeit der gaschromatographischen Trennung der bei der Zersetzung der Alkyläther nach *Zeisel* erhaltenen Alkyljodide liegt vor allem darin, letztere von der Zersetzungsapparatur in die Kolonne zu bringen, und das nicht nur quantitativ, sondern auch so, daß die gesamte Menge in einem möglichst kleinen Zeitintervall in die Trennkolonne eingebracht wird.

Da uns das Kondensieren der Jodide in einer Kühlfalle und nachherige Verdampfen in die Kolonne für quantitative Arbeiten zu wenig sicher erschien, zumal für das Methyljodid mit einem Siedepunkt von 40,2° C, kamen wir zu folgender Lösung:

An Stelle des normalerweise für die Absorption verwendeten Gefäßes wird mittels Schliffverbindung eine kleine Zusatzkolonne (Z. K.) (ca. 100 mm lang) an den Zersetzungsapparat angesetzt (Abb. 4). Sie ist an beiden Enden mit den entsprechenden Schliffen versehen, wobei der obere an die *Zeisel*-Apparatur, der untere zum Kopf der Trennkolonne paßt. Außerdem besitzt sie noch ein Mantelgefäß, das bei der Absorption der Alkyljodide mit Eis-Kochsalzmischung und bei der folgenden gaschromatographischen Trennung mit Wasser, das mit einem kleinen Tauchsieder erhitzt werden kann, gefüllt wird. Die Füllung der Zusatzkolonne ist die gleiche wie die der Trennkolonne, und wie üblich mit Glaswolle-Pfropfen fixiert. Die Trennungen wurden an einer am hiesigen Institut gebauten Glasapparatur ausgeführt[18, 19].

Praktische Durchführung der Trennung und quantitative Bestimmung

Die Zersetzung der Alkyläther wurde im Halbmikromaßstab in einer üblichen *Zeisel*-Apparatur mit 5-proz. Natriumbicarbonatlösung als Waschflüssigkeit vorgenommen, jedoch an Stelle des Absorptionsgefäßes die mit Kältemischung gekühlte Zusatzkolonne angesetzt. Als Spülgas wurde Stickstoff bzw. Kohlendioxyd verwendet. Die bei der Zersetzung mittels Jodwasserstoffsäure entstehenden Alkyljodide werden in der kurzen Kolonne quantitativ absorbiert, was durch Waschen des aus der Kolonne austretenden

[17] *A. T. James* und *A. J. P. Martin*, Biochem. J. **50**, 679 (1952).
[18] *K. Kratzl* und *K. Gruber*, Holzforsch. Holzverwert. **9**, 87 (1957).
[19] *K. Gruber*, ebenda **9**, 104 (1957).

Gases in Brom-Eisessig-Natriumacetat-Gemisch und folgende Titration überprüft wurde. Die Arbeitsbedingungen, also Temperatur, Zeit und Gasgeschwindigkeit, sind praktisch die gleichen, wie für die normale Alkoxylbestimmung nach *Zeisel*.

Nach beendeter Zersetzung wird die Kältemischung durch Wasser ersetzt, die Zusatzkolonne auf die Trennkolonne aufgesetzt und mit der Gaszuleitung verbunden (Abb. 5). Während dieser Manipulation wird der Trägergasstrom (N_2) unterbrochen. Kolonne und Katharometer (Wärmeleitfähigkeitszelle) wurden bereits vorher auf die Arbeitstemperatur (ca. 85° C) aufgeheizt. Nun wird das Wasser im Mantel der Zusatzkolonne mit einem Tauchsieder

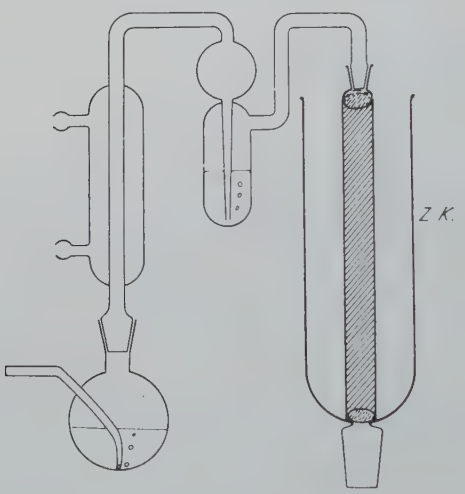


Abb. 4.

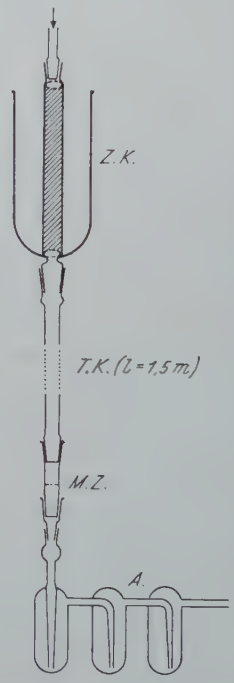


Abb. 5. Z. K. = Zusatzkolonne, T. K. = Trennkolonne
M. Z. = Meßzelle, A. = Absorptionsgefäß

zum Sieden erhitzt, nach ca. 2 Minuten der Gasstrom eingeschaltet und damit die Jodide in die Kolonne gespült und dort getrennt.

Da es schwierig ist, sämtliche Versuchsbedingungen, u. zw. sowohl bei der Zersetzung mit Jodwasserstoffsäure und Absorption der Jodide (Temperatur, Zeit, Gasgeschwindigkeit und Kühlung), als auch bei der Desorption, genau einzuhalten, ist die quantitative Auswertung der Chromatogramme kaum mit der geforderten Genauigkeit möglich. Wir fangen daher die einzelnen mit dem Trägergasstrom aus der Kolonne austretenden Alkyljodide in dem normalen Absorptionsgefäß der *Zeisel*-Apparatur, das mit einer passenden Schliffübersetzung mit dem Ende des Katharometers verbunden wird, in Brom-Eisessig-Natriumacetat getrennt auf. Die einzelnen Fraktionen werden anschließend wie üblich nach *F. Vieböck* und *C. Brecher*[20] mit Thio-

[20] *F. Vieböck* und *C. Brecher*, Ber. **63**, 3207 (1930).

sulfat titriert. Bei der eingestellten Geschwindigkeit des Trägergases von 20 ml/min werden die Jodide quantitativ absorbiert. Die Anzeige des Katharometers dient nur dazu, um den Zeitpunkt des Austretens der einzelnen Komponenten aus der Kolonne festzustellen. Bei der Trennung an einer Kolonne mit Trikresylphosphat, einer Temperatur von 84° C und einer Gasgeschwindigkeit von 20 ml/min sind die Zacken so weit voneinander entfernt, daß keine Schwierigkeit beim quantitativen Erfassen der einzelnen Komponenten besteht. Das Wasser, das bei Verwendung dieser Kolonne gleichzeitig mit den Jodiden austritt, stört bei dieser Bestimmungsmethode nicht.

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Analysenwerte für Methoxyl und Äthoxyl von 3-Methoxy-4-äthoxybenzaldehyd und in Tabelle 2 die Werte für 3-Methoxy-4-propoxybenzaldehyd aufgeführt. Die einzelnen Analysenergebnisse der beiden Substanzen stimmen durchweg mit einer Abweichung von maximal ± 1% mit den berechneten Werten überein.

Abb. 6 zeigt einige Chromatogramme von Alkoxylbestimmungen, und zwar:

a) 3-Methoxy-4-äthoxybenzaldehyd,
b) Myocain, $CH_2OH \cdot CHOH \cdot CH_2O—C_6H_4—OCH_3$,
c) entharztes Fichtenholz,
d) Äthanollignin und
e) Holzrückstand nach Äthanolyse.

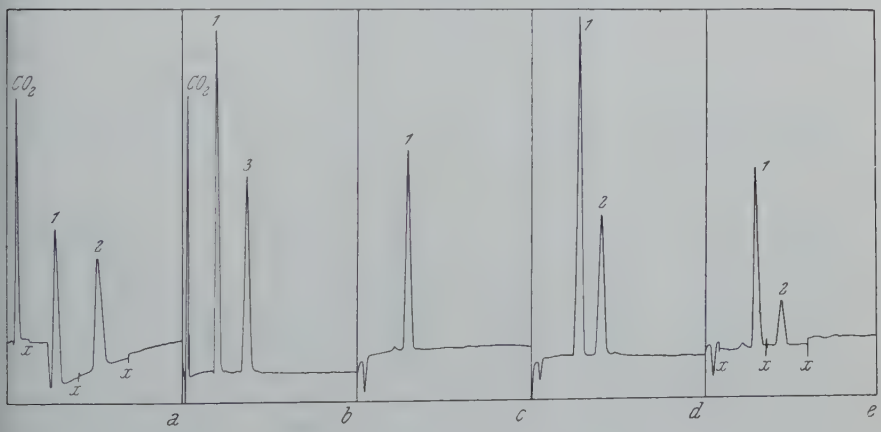


Abb. 6*

Die Trennung a) wurde an Trikresylphosphat, b), c), d) und e) an Polyäthylenglykol 400 als stehende Phase durchgeführt. Das Spülgas bei der Zersetzung mit HJ war im Falle a) und b) Kohlendioxyd, bei den anderen Analysen Stickstoff. Zu den mit x bezeichneten Zeitpunkten (a und e) wur-

* Diese Chromatogramme wurden bereits von einem von uns (K. G.) bei einem Kolloquium der Chemischen Universitätsinstitute, Wien, am 23. IV. 1958 veröffentlicht.

den zur quantitativen Analyse die Absorptionsgefäße an das Katharometer angeschlossen. Die den einzelnen Zacken entsprechenden Alkyljodide sind wie in Abb. 1 und 2 bezeichnet.

Diese analytische Methode, die einfach und schnell durchzuführen ist — die Zeitdauer für eine vollständige Bestimmung beträgt ungefähr 2 Stdn. —, ist unter anderem für die Analyse der mit verschiedenen reaktionsfähigen

Tabelle 1. 3-Methoxy-4-äthoxybenzaldehyd

Nr.	Einwaage mg	Methoxyl			Äthoxyl		
		ber. %	gef. %	Δ %	ber. %	gef. %	Δ %
1	7,92	17,22	17,18	−0,23	25,01	25,09	+0,32
2	9,51	17,22	17,14	−0,46	25,01	24,92	−0,36
3	10,68	17.22	17,14	−0,46	25,01	25,17	+0,64
4	10,97	17,22	17,12	−0,58	25,01	24,80	−0,84
5	10,62	17,22	17,21	−0,06	25,01	24,97	−0,16
6	6,36	17,22	17,09	−0,75	25,01	24,93	−0,32
7	12,25	17,22	17,27	+0,29	25,01	25,05	+0,16
Mittelwert		17,22	17,16	−0,35	25,01	25,00	−0,08

Lösungsmitteln gewonnenen Organosol-Lignine[21] gut verwendbar. Weiters sind nach dieser Methode prinzipiell auch N- und S-gebundene Alkyle bestimmbar. In weiteren Arbeiten wird die Alkylierung von Lignin und Modellsubstanzen mit dieser Methode untersucht.

Tabelle 2. 3-Methoxy-4-propoxybenzaldehyd

Nr.	Einwaage mg	Methoxyl			Propoxyl		
		ber. %	gef. %	Δ %	ber. %	gef. %	Δ %
1	9,50	15,98	15,87	−0,69	30,41	30,20	−0,69
2	8,70	15,98	15,86	−0,75	30,41	30,13	−0,92
3	9,90	15,98	15,89	−0,56	30,41	30,11	−1,00
4	11,07	15,98	15,91	−0,44	30,41	30,15	−0,85
5	10,74	15,98	15,84	−0,87	30,41	30,24	−0,56
6	5,47	15,98	15,86	−0,75	30,41	30,19	−0,72
7	11,32	15,98	15,86	−0,75	30,41	30,19	−0,72
Mittelwert		15,98	15,87	−0,69	30,41	30,17	−0,79

[21] *A. Wacek* und *J. Hlava*, Mh. Chem. **82**, 1046 (1951).

Eine Synthese des D,L-4-Amino-3-isoxazolidons (D,L-Cycloserins)

(Kurze Mitteilung)

Von

H. Bretschneider und W. Vetter

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Diese Mitteilung wurde am 10. August 1956 bei der Österr. Akademie der Wissenschaften als „Versiegeltes Schreiben" deponiert und auf Bitte der Autoren [Schreiben an die Akademie vom 30. Juli 1958] den Monatsheften für Chemie zur Veröffentlichung zugeleitet. Eingegangen bei der Schriftleitung am 19. September 1958.)

Die D-Form des 4-Amino-3-isoxazolidons (I) stellt ein neues, von zwei amerikanischen Arbeitskreisen[1,2] fast gleichzeitig aus einer neuen Spezies von Streptomyces aufgefundenes und in seiner Konstitution sehr rasch festgelegtes[1,2] Breitbandantibioticum vor. Es hat den Namen Oxamycin (Cycloserin) erhalten. Es ist auch bereits in Form einer Kurzmitteilung eine elegante Synthese des natürlichen optisch aktiven Vertreters beschrieben[3]: diese führt vom D,L-Serin aus über 6 Stufen zum D,L-β-Aminooxyalaninmethylesterdihydrochlorid (II), das durch KOH-Behandlung zum D,L-4-Amino-3-isoxazolidon (I) cyclisiert wird. Dieses wird mit (+)-Weinsäure in die Antipoden gespalten.*

Nachstehend sei eine Synthese des D,L-Cycloserins (I) beschrieben, deren Anfangstufen einer näheren Ausarbeitung noch bedürfen. Kondensation von Bromacetaldehyd-dimethylacetal mit dem Natriumsalz des Benzophenonoxims führte zu einem bisher nur ölig erhaltenen Reaktionsprodukt ($Sdp._{0,5}$ ca. 140° Luftbadtemp.), in welchem auf Grund der weiteren Synthese der O-(1,1-Dimethoxyäthyläther) des Benzophenonoxims [2-(Diphenylmethylenaminooxy)-1,1-dimethoxyäthan] (VII) angenommen wird. Mineralsaure Hydrolyse des (VII) ergab den ebenfalls nur als Öl erhaltenen Aldehyd 2-(Diphenylmethylenaminoxy)-äthanal (VI), dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 125—127° den für die

[1] *F. A. Kuehl, F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, R. P. Buhs, J. Putter, R. Ormond, J. E. Lyons, L. Chaiet, E. Howe, B. D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead* und *K. Folkers*, Res. Lab., Chem. Div., Merck & Co., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2344 (1955).

[2] *Ph. H. Hidy, E. B. Hodge, V. V. Young, R. L. Harned, G. A. Brewer, W. F. Phillips, W. F. Runge, H. E. Stavely, A. Pohland, H. Boaz* und *H. R. Sullivan*, Commercial Solvents Co. und Lilly Research Lab., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

[3] *Ch. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly* und *K. Folkers*, Res. Lab. Chem. Div., Merck & Co., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2346 (1955).

* Zusatz bei der Drucklegung (*H. Bretschneider* und *W. Vetter*): Weitere in der Zwischenzeit von anderer Seite aufgefundene Synthesen sollen in der ausführlichen Mitteilung zitiert werden.

Formel $C_{21}H_{17}O_5N_5$ zu verlangenden N-Wert lieferte. — Nicht weiter gereinigtes (VI) wurde in die Bisulfit-Verbindung übergeführt und diese mit KCN in das ölige, entsprechende Cyanhydrin, β-(Diphenylmethylenaminoxy)-milchsäurenitril (V), das mit alkohol. Ammoniak zum β-(Diphenylmethylenaminoxy)-alanin-nitril (IV) umgesetzt wurde. Das ölige (IV) wurde durch ein N-Benzoylderivat (Schmp. 160—162°) und ein N-Acetylderivat (Schmp. 95—97°) charakterisiert, welche die den Bruttoformeln $C_{23}H_{19}O_2N_3$ bzw. $C_{18}H_{17}O_2N_3$ entsprechenden Analysenwerte (N), ergaben. Das Aminonitril (IV), der Behandlung mit Methanol-HCl unterworfen, ergab das β-(Diphenylmethylenaminoxy)-alanin-methylester-hydrochlorid (III) vom Schmp. 169—170°, dessen Analyse (CH_3O) für die Bruttoformel $C_{17}H_{19}O_3N_2Cl$ spricht. — Mineralsaure Hydrolyse des Methylesterchlorhydrates (III) führte (unter fast quantitativer Abspaltung von Benzophenon) nach Nachveresterung mit Methanol/HCl zu einem Esterchlorhydrat. In diesem muß, auf Grund der nächsten und letzten Synthesestufe, der oben erwähnte D,L-β-Amino-oxyalaninmethylester (II) als Salz vorliegen, der als Bishydrochlorid vom Schmp. 128—131° in der Literatur[3] beschrieben ist. Die hier bisher erhaltenen Präparate schmolzen nicht sehr scharf und zum Teil höher, so daß von einer Analyse abgesehen wurde. Es wird dies vielleicht auf teilweises Vorliegen des Monohydrochlorids zurückzuführen sein.

Nach Behandlung des Esterchlorhydrates mit einer quartären Ammoniumbase (Triton B) in alkohol. Lösung fiel aus dieser nach Zugabe einer organischen Säure eine schön kristalline Verbindung (in sehr guter Ausbeute) an, deren Identität mit D,L-4-Amino-3-isoxazolidon (I) (D,L-Oxamycin) auf chemische, physikalische und biologische Weise völlig sichergestellt wurde. Es stand uns dazu ein Vergleichspräparat von D,L-Oxamycin zur Verfügung.

Herangezogen wurde der von der Geschwindigkeit des Erhitzens stark abhängige Schmp. 138—141° und Mischschmelzpunkt mit freiem Oxamycin. Ferner der des alkalilöslichen N-Monobenzoylderivates[3] (Schmp. und Mischschmp. 163—168°), welches auch die für Oxamycin charakteristische Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat[4] zeigt.

Als physikalischer Identitätsbeweis sei die Gleichheit des R_f-Wertes im aufsteigenden Papierchromatogramm (Solv. 80% A) angegeben, der von uns zu 0,4, wie in der Literatur[5] angegeben, gefunden wurde (Sprühreagens Ninhydrin bzw. Nitritopentacyanoferrat).

Gleichkonzentrierte wäßrige Lösungen der Präparate zeigten schließlich bei der Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat[4] eine kolorimetrisch gleiche Farbqualität und Intensität.

[4] *L. R. Jones*, Analyt. Chem. **28**, 39 (1956).

[5] *D. A. Harris*, *H. Wallick*, *M. A. Reagan* und *H. B. Woodruff*, Res. Lab. Chem. Div., Merck & Co., Antibiot. Chemotherap. **V**, 183 (1955).

Der bakteriologische Vergleich wurde an mehreren Erregern durchgeführt. Die beiden Verbindungen zeigten völlig gleiche Hemmwirkungen. In der gewählten Versuchsanordnung wurde das Wachstum in den folgenden Gammamengen/pro ccm Nährboden gehemmt:

Bacterium coli commune	bei 30 γ	pro	ccm	Nährboden
Staphylococcus aur. haem. 209 Washington	bei 30 γ	„	„	„
Salmonella Typhi	bei 40 γ	„	„	„
Salmonella Paratyphi B	bei 30 γ	„	„	„
Bac. Anthracis	bei 15 γ	„	„	„

Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Direktor Dr. *Karl Folkers* (Merck, Sharpe und Dohme Co.) für die freundliche Überlassung einer Probe von D,L-Oxamycin, den Herren Dr. Mr. *N. Karpitschka* und Mr. *H. Rogenhofer* unseres Instituts für die Ausführung des kolorimetrischen Vergleiches, und Herrn Dr. *E. Semenitz* (Bundesstaatl. Bakteriol.-Serol. Untersuchungsanstalt) für die Ausführung des bakteriologischen Vergleiches herzlichst zu danken.

Synthese und antibakterielle Eigenschaften des D,L-N,N-Dimethylcycloserins

(Kurze Mitteilung)

Von

H. Bretschneider, W. Vetter und E. Semenitz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck und der bundesstaatl. bakteriol.-serol. Untersuchungsanstalt Innsbruck

(Diese Mitteilung wurde am 8. April 1957 bei der Österr. Akademie der Wissenschaften als „Versiegeltes Schreiben" deponiert und auf Bitte der Autoren [Schreiben an die Akademie vom 30. Juli 1958] den Monatsheften für Chemie zur Veröffentlichung zugeleitet. Eingegangen bei der Schriftleitung am 19. September 1958.)

In der vorangegangenen Mitteilung[1] war über eine neue Synthese des D,L-Cycloserins berichtet worden, die von Benzophenonoxim (Na-Salz) und Bromacetal ihren Ausgang nahm. Es erschien von Interesse, unter geringer Abänderung des Syntheseganges das N,N-Dimethylcycloserin (I) aufzubauen. Diese Verbindung kann nämlich, ohne daß ihr elektrochemischer Charakter grundlegend verändert wäre, eine für das Cycloserin charakteristische Dimerisierungsreaktion nicht eingehen. Cycloserin dimerisiert in Lösung zu 2,5-Bis-(aminoxymethyl)-3,6-dike-

[1] *H. Bretschneider* und *W. Vetter*, Mh. Chem. **89**, 625 (1958).

topiperazin[2], eine Umamidierungsreaktion, durch welche ein carbonylgruppenaktives, bifunktionelles Molekül mit zwei freien (—O—NH_2)-Gruppen entsteht. Es ist nicht bekannt, ob dieser Verbindung noch antibakterielle Eigenschaften zukommen.

Das wie seinerzeit[1] erhaltene Cyanhydrin, β-(Diphenylmethylenaminoxy)-milchsäurenitril (V) wurde mit methanol. Dimethylamin in das überraschend schwach basische β-(Diphenylmethylenaminoxy)-N-dimethylaminnitril (IV) $C_{18}H_{19}N_3O$, Schmp. 79°, übergeführt. Mineralsaure Verseifung des Nitrils (IV) unter Veresterungsbedingungen ergab das β-(Diphenylmethylenaminoxy-)-N-dimethyl-alanin-methylesterchlorhydrat (III) $C_{19}H_{23}O_3N_2Cl$ vom Schmp. 164—165°, das unter Abspaltung des Benzophenonrestes durch energische, aber kurze Hydrolyse mit wäßr. Mineralsäure und Nachveresterung in das vermutliche Dichlorid des β-Aminoxy-N-dimethylalanin-methylesters (II) verwandelt wurde. Während nun das (II) entsprechende Bisnorderivat, mit einer alkohol. Triton-B-lösung behandelt, unter Abscheidung des in Alkohol schwerlöslichen Cycloserins reagierte, kann dieses Verfahren infolge der überraschend guten Löslichkeit des (I) in organischen Medien nicht angewendet werden. Man cyclisierte mit alkohol. Natronlauge, setzte mit alkohol. Salzsäure frei und nahm nach Abtrennung vom NaCl in Chloroform auf. Das schließlich aus Äther — in welchem Cycloserin gänzlich unlöslich ist — umkristallisierte (I) zeigte einen Schmp. von 112—117° und gab die für $C_5H_{10}N_2O_2$ zu verlangenden Analysenwerte.

N,N-Dimethylcycloserin (I) gibt die schöne, für Cycloserin charakteristische blaue Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat von R. Jones[3], nicht jedoch, und unterschiedlich von Cycloserin, die Ninhydrinreaktion.

D,L-N,N-Dimethylcycloserin wurde parallel mit D,L-Cycloserin auf seine antibakterielle in vitro-Wirksamkeit gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Erregern, sowie gegen den Tbc-Stamm $H_{37}Rv$ geprüft und erwies sich bis zur gewählten Höchstkonzentration von 500 γ pro ml Nährboden gänzlich unwirksam (*E. Semenitz*).

Ersatz der beiden Wasserstoffatome in der primären Aminogruppe des Cycloserins führt also zu gänzlichem Verlust der Wirksamkeit.

[2] *Ph. H. Hidy, E. B. Hodge, V. V. Young, R. L. Harned, G. A. Brewer, W. F. Phillips, W. F. Runge, H. E. Stavely, A. Pohland, H. Boaz* und *H. R. Sullivan*, Commercial Solvents Co. und Lilly Research Lab., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

[3] *L. R. Jones*, Analyt. Chem. **28**, 39 (1956).

Erratum

In der Arbeit von *Th. Gröger* und *E. Waldmann* „Über Kondensationen von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten" soll es (Mh. Chem. **89**, S. 374, 2. Zeile von unten) heißen: Benzyloxyessigsäure- (nicht Benzylhydroxyessigsäure-).

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Kuffner, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Wien VII, Kandlgasse 19-21.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Kutzelnigg, A. Die Schmelzpunkte der Alkalihalogenide als Funktion der Ionenradien 459

Nowotny, H., E. Pieger, R. Kieffer und **F. Benesovsky.** Das Dreistoffsystem: Chrom-Silicium-Bor 611

Wald, M. und **T. Schönfeld.** Über das Verhalten von Metall-Äthylendiamintetraessigsäure-Komplexen an Anionenaustauschersäulen; II. Thorium-Komplexe 526

Organische Chemie und Biochemie

Berbalk, H. Die Papierelektrophorese aliphatischer Aldehyde; 4. Mitt. zur Kenntnis der Elektrophorese 536

Biemann, K. und **H. Bretschneider.** Darstellung von 5-aminoalkyl-substituierten Derivaten des 3-Amino-1,2,4-triazols sowie des 5-(4-Pyridyl)-3-amino-1,2,4-triazols 603

Bretschneider, H., W. Klötzer, W. Sachsenmaier und **M. Sander.** 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) und seine Umwandlungsprodukte; 3. Mitt.: Die Grignard-Reaktion zur Base $C_{19}H_{21}N$ 511

Bretschneider, H. und **W. Vetter.** Eine Synthese des D,L-4-Amino-3-isoxazolidons (D,L-Cycloserins) (Kurze Mitt.) 625

Bretschneider, H., W. Vetter und **E. Semenitz.** Synthese und antibakterielle Eigenschaften des D,L-N,N-Dimethylcycloserins (Kurze Mitt.) ... 627

Hohenlohe-Oehringen, K. Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen; 1. Mitt. 557

Hohenlohe-Oehringen, K. Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen; 2. Mitt. 562

Hohenlohe-Oehringen, K. Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen; 3. Mitt. 597

Hohenlohe-Oehringen, K. Reaktionen des 5,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazols 588

Hohenlohe-Oehringen, K. Zur Kenntnis der Benzylumlagerung; 3. Mitt. 469

Hohenlohe-Oehringen, K. Über die Benzylumlagerung bei besetzter p-Stellung; 4. Mitt. über Benzylumlagerung 479

Hromatka, O., J. Augl, M. Vaculny und **H. Petrousek.** Über die Synthese des Hexahydrophenthiazins 517

Kabil, A. und **V. Prey.** Beiträge zur Papierchromatographie organischer Substanzen; 4. Mitt.: Alkylhalogenide, Arylhalogenide und tertiäre Basen 497

Kratzl, K. und **K. Gruber.** Zur quantitativen Trennung und Bestimmung verschiedener Alkoxylgruppen mittels Gas-Flüssig-Chromatographie .. 618

Pailer, M., K. Jentzsch, W. Kump und **L. Fuchs.** Über eine wasserdampfflüchtige Verbindung aus der Faulbaumrinde 540

Pantlitschko, M. und **E. Gründig.** Über die Aminosäurenzusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus β-Casein 489

Prey, V. und **P. Kondler.** Zur Kenntnis des 1-Thiophthalids 505

Steinbauer, E. und **E. Waldmann.** Zur Kenntnis des Acetylformoins.... 570

Ziegler, E. und **H. Maier.** Synthesen von Heterocyclen; 14. Mitt.: Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Wanderung von Methylgruppen ... 551

D IN STACKS
DEC 2 9 1958
14 Jul 64

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Soeben erschien
die siebente, vollkommen neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Pregl-Roth

Quantitative organische Mikroanalyse

Von

Dr. H. Roth

Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen am Rhein
Landwirtschaftliche Versuchsanstalt Limburgerhof/Pfalz

Siebente, vollkommen neu bearbeitete und erweiterte Auflage
Mit 115 Textabbildungen. XIII, 361 Seiten. Gr.-8°. 1958
Ganzleinen S 288.—, DM 48.—, sfr. 49.10, $ 11.45

Die neue Auflage des seit Jahrzehnten bekannten Standardwerkes der quantitativen organischen Mikroanalyse erfuhr in Anpassung an die vielfach erzielten Fortschritte eine wesentliche Ausgestaltung durch Aufnahme neuer Methoden der Elementaranalyse und vor allem der Gruppenbestimmung. Die Beschreibung der einzelnen Analysenverfahren wurden kurze Abschnitte über allgemein gebrauchte mikroanalytische Geräte, über die Bereitung von Maßlösungen und über die Vorbereitung der Substanzen zur Analyse vorangestellt und damit eine übersichtlichere und straffere Darstellung der Arbeitsweise erzielt. Die *Pregl*schen Methoden werden entsprechend ihrer nach wie vor überragenden Bedeutung und vorzugsweisen Anwendung eingehend beschrieben. Sie dienen in hervorragender Weise zur Aneignung der für jeden Mikroanalytiker nötigen Grundkenntnisse und Fähigkeiten und vielfach als Grundlage für die Weiterentwicklung der mikroanalytischen Methodik, wie sie in dieser Neuauflage sinnfälligen Ausdruck findet.

Soeben erschien:

Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe
Progress in the Chemistry of Organic Natural Products
Progrès dans la chimie des substances organiques naturelles

Herausgegeben von

L. Zechmeister

California Institute of Technology, Pasadena, Calif., USA

Fünfzehnter Band

Mit 81 Abbildungen. VI, 244 Seiten. Gr.-8°. 1958
S 228.—, DM 38.—, sfr. 38.90, $ 9.05
Ganzleinen S 246.—, DM 41.—, sfr. 42.—, $ 9.75

Inhaltsverzeichnis: **Schlubach, H. H.** Der Kohlenhydratstoffwechsel der Gräser. — **Zechmeister, L.,** Some in vitro Conversions of Naturally Occurring Carotenoids. — **Hartwell, J. L.,** and **A. W. Schrecker,** The Chemistry of Podophyllum. — **Hodgkin, D. C.** X-ray Analysis and the Structure of Vitamin B_{12}.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Printed in Austria